

# ***Esbriet<sup>®</sup> (pirfenidon)***

*w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci  
idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych*

## ***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2015**

[Redacted text block]

**Wykonawca:**

[Redacted text block]

**Autorzy:**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 6 października 2015 r.**

## Spis treści

Streszczenie .....	5
Wykaz skrótów .....	12
1. Analiza kliniczna .....	14
1.1. Cel opracowania .....	15
1.2. Metodyka .....	15
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	15
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	19
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	20
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	20
1.2.5. Analiza statystyczna.....	20
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	22
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	30
1.5. Badania z randomizacją.....	33
1.5.1. Charakterystyka badań RCT.....	33
1.5.2. Ocena homogeniczności badań RCT.....	41
1.5.3. Skuteczność kliniczna .....	56
1.5.4. Bezpieczeństwo .....	97
1.6. Badania bez randomizacji.....	132
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań .....	132
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	136
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 145	
1.6.4. Skuteczność kliniczna .....	148
1.6.5. Bezpieczeństwo .....	174
1.7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentów PSUR .....	182
1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	186
1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	188
1.10. Badania w toku.....	190
1.11. Wyniki.....	192
1.12. Dyskusja.....	209
1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	213
1.14. Wnioski końcowe .....	215

2.	Piśmiennictwo .....	216
3.	Załączniki .....	222
3.1.	Informacje uzupełniające do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pirfenidonu 223	
3.2.	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	228
3.2.1.	Skala Jadad .....	228
3.2.2.	Skala NICE .....	228
3.2.3.	Skala NOS .....	228
3.2.4.	Kwestionariusz UCSDQ .....	230
3.2.5.	Kwestionariusz SF-36 .....	231
3.2.6.	Kryteria Cook'a .....	232
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	233
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	235
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	237
3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	240
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	241
3.7.1.	Badania RCT .....	241
3.7.2.	Badania bez randomizacji .....	254
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	269
3.9.	Spis tabel .....	270
3.10.	Spis wykresów .....	277

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon), stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących zastosowania pirfenidonu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej pirfenidonu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ze względu na różnice w definicjach stopni ciężkości choroby poszukiwano populacji zgodnej z programem lekowym, tj. z wyjściową wartością należną FVC > 50% i DL<sub>CO</sub> > 30%);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – pirfenidon podawany w zalecanej dawce – 2403 mg/dobę (co odpowiada dawce 1800 mg/dobę u chorych rasy azjatyckiej, na podstawie znormalizowanej masy ciała);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – optymalne leczenie wspomagające, placebo;

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z IPF, przeżycie wolne od progresji choroby, parametry czynnościowe płuc (w tym: zmiana natężonej pojemności życiowej płuc [FVC] lub pojemności życiowej płuc [VC] oraz zdolności dyfuzji gazów w płucach [DL<sub>CO</sub>]); zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu wraz z oceną wymiany gazowej (najniższa saturacja po wysiłku); zmiany wyników gazometrii (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej); nasilenie objawów, w tym duszności, zmiany morfologii płuc w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. W przypadku innych publikacji pełnotekstowych (m.in. analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowych danych do badań pełnotekstowych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na dalszych fazach badań RCT, badaniach

oceniających efektywność praktyczną i opracowaniach wtórnych.

**Wyniki**

W wyniku wyszukiwania włączono 7 przeglądów systematycznych: *Aravena 2015, Covvey 2014, Jiang 2012, Kim 2015, Loveman 2015 (Loveman 2015, aktualizacja Loveman 2015a), Spagnolo 2010, Potts 2013*. Dodatkowo skrótowo opisano 10 opracowań wtórnych, które nie były bezpośrednio ukierunkowane na ocenę pirfenidonu lub innej terapii IPF, lub nie w pełni spełniały znamiona przeglądu systematycznego (wg kryteriów Cook’a): *Agarwal 2008, Behr 2013, Bouros 2005, Carter 2011, Cottin 2013, IQWiG 2011, O’Connell 2011, Raghu 2011, Raghu 2015, Ryerson 2012*. Wszystkie odnalezione badania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, włączano w nich badania pierwotne uwzględnione w niniejszej analizie, na podstawie których przedstawiono podobne do autorów raportu wnioskowanie o wyższości klinicznej pirfenidonu nad placebo w leczeniu chorych z IPF.

**Badania z randomizacją**

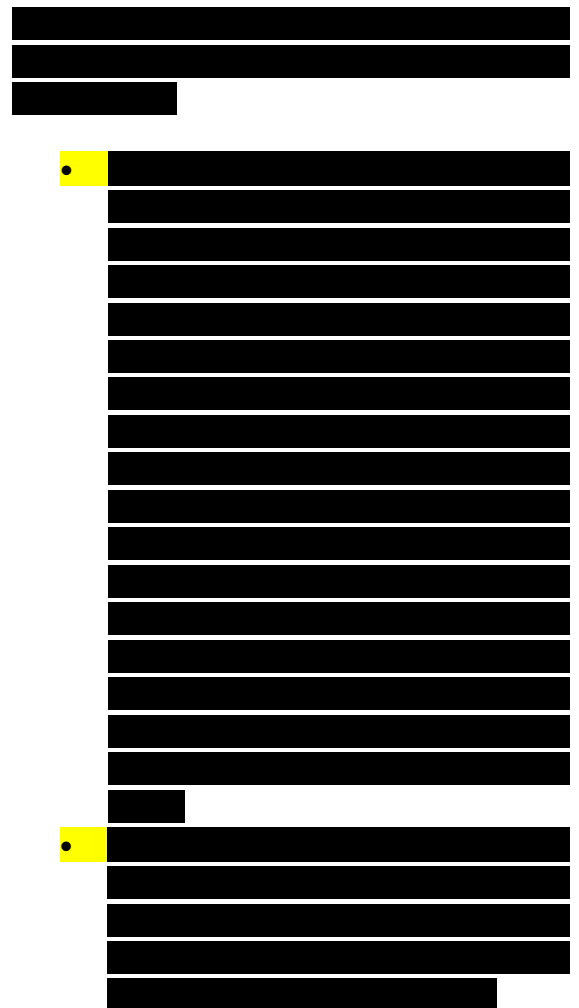
Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF przeprowadzono na podstawie 5 wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ASCEND (King 2014, doniesienia: Berry 2015, Berry 2015a, King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a), CAPACITY 1, CAPACITY 2 (Noble 2011, doniesienia: Berry 2015, Berry 2015a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011), SP2 (Azuma 2005) i SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)*. Włączone badania charakteryzowały się wysoką jakością (4-5 pkt. w skali Jadad). Większość badań przeprowadzono na populacjach o dużej liczebności (> 200 pacjentów), tylko jedno obejmowało 107 pacjentów (*SP2*). Okres obserwacji wynosił od 36 do 120 tygodni.

Metaanalizie poddano dane z badań *ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2* prowadzone w populacji chorych rasy białej, które uznano za homogeniczne. W przypadku badań *SP2 i SP3* przeprowadzono

osobną metaanalizę, ze względu na istotne różnice w zakresie populacji chorych (rasa azjatycka), schematów leczenia i definicji punktów końcowych w stosunku do badań *ASCEND i CAPACITY*.

Dodatkowo włączono badanie *RECAP (Costabel 2014)* stanowiące otwartą wydłużoną fazę badań *CAPACITY* (a od 2014 r. również badania *ASCEND*), w którym oceniano 60-tygodniową terapię pirfenidonem w podgrupie 178/603 (30%) chorych otrzymujących placebo podczas badań RCT, oraz analizę *Valeyre 2013*, w której oceniano profil bezpieczeństwa pirfenidonu w łącznej populacji chorych z badań *CAPACITY, RECAP i PIPF-002* (nieopublikowane badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) – średni okres leczenia 135,7 (SD: 74,3) tygodni, całkowity okres ekspozycji: 2059 pacjentolat.

**Skuteczność kliniczna**





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Bezpieczeństwo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





### Badania bez randomizacji

Informacje na temat efektywności praktycznej pirfenidonu u pacjentów z IPF odnaleziono w 9 badaniach bez randomizacji: 6 w populacji białej (*Alhamad 2015, Bonella 2013, Chaudhuri 2014, Harari 2015, Loeh 2015 i Oltmanns 2014*) oraz 3 w populacji azjatyckiej (*Arai 2014, Iwasawa 2014 i Okuda 2013*). Większość stanowiły retrospektywne badania bez grupy kontrolnej – jedynie badanie *Arai 2014* miało prospektywny charakter, a w próbach *Alhamad 2015, Iwasawa 2014 i Loeh 2015* wyróżniono grupę kontrolną (brak leczenia pirfenidonem). Ponieważ w badaniu *Loeh 2015* nie przeprowadzono formalnego porównania PIR vs brak PIR, wyniki tego badania opisano razem z wynikami badań bez grupy kontrolnej.

Większość badań bez grupy kontrolnej charakteryzowała się umiarkowaną jakością, uzyskując 5/8 punktów wg skali NICE, z wyjątkiem badania *Harari 2015* odznaczającego się wyższą jakością w tej skali (7/8 punktów). Dwa badania z grupą kontrolną charakteryzowały się dobrą jakością – *Alhamad 2015 i Iwasawa 2014*, natomiast próba *Loeh 2015* została oceniona jako badanie umiarkowane (ocena wg skali NOS).

Celem większości analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. Tylko w próbie *Arai 2014* skupiono się na ocenie czynników predykcyjnych warunkujących odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii, zaś ocenę skuteczności przedstawiono marginalnie. Łącznie w analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej oceniano 393 chorych, a w próbach z grupą kontrolną 268 chorych w grupach pirfenidonu i 165 pacjentów w grupach bez pirfenidonu.

### Skuteczność kliniczna

W badaniach bez grupy kontrolnej odnotowano, że:

- **ryzyko zgonów** mieściło się w zakresie 9,5-30%, natomiast **zgonów związanych z IPF** w zakresie 2,6-27,5% (najniższa wartość dotyczyła próby *Okuda 2013*, w której autorzy podali jedynie informacje o zgonach z powodu ostrych zaostrzeń IPF);
- mediana **przeżycia całkowitego** wyniosła 3,8 lat (*Bonella 2013*);
- prawdopodobieństwa rocznego **przeżycia wolnego od progresji choroby** wyniosło 78% (*Wijsenbeek 2015*);
- pomimo liczbowego wydłużenia **dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu** po 6 miesiącach stosowania pirfenidonu, różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio 342 m vs 383 m,  $p = 0,143$  (*Okuda 2013*); wykazano natomiast istotny wpływ leku na ograniczenie redukcji zmniejszenia dystansu w 6MWT w okresie 1 roku leczenia w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem terapii w podgrupie chorych otrzymujących tlenoterapię, z chorobą w stadium II/III wg klasyfikacji GAP, odpowiednio średnia procentowa zmiana 7,9% vs -26,7%,  $p = 0,021$  (*Harari 2015*);
- nie stwierdzono istotnego polepszenia wyniku najniższej **saturacji krwi tlenem podczas 6MWT** po zastosowaniu pirfenidonu (86% vs 88%),  $p = 0,399$  (*Okuda 2013*);
- po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem **złagodzenie kaszlu** obserwowano u 14,8-28% chorych, natomiast **duszności** u 14,6-21,9% pacjentów, w zależności od badania;
- **częstość ostrych zaostrzeń IPF** wynosiła 5,3-22,2%, w zależności od badania i przyjętych kryteriów;
- ubytek wartości **FVC** uległ znamiennej redukcji po 6 miesiącach leczenia, zwłaszcza w podgrupie z ubytkiem FVC  $\geq 150$  ml w ciągu 6 miesięcy przed leczeniem ( $p < 0,001$ ) (*Okuda 2013*); odnotowane

w badaniu *Chaudhuri 2014* zmniejszenie ubytku **FVC** w stosunku do okresu przed leczeniem (-0,197 p.p./miesiąc [SD: 0,766] vs -1,043 p.p./miesiąc [SD: 6,216]);

- średnia roczna zmiana należnej wartości **FVC** uległa poprawie, ze spadku o -7,0 p.p. przed leczeniem, do wzrostu o 2,7 p.p. po zastosowaniu pirfenidonu,  $p < 0,0001$  (*Loeh 2015*), ponadto u pacjentów z wcześniejszą progresją choroby po rozpoczęciu leczenia odnotowano poprawę FVC, rocznie średnio o 292 ml (SE: 185) ( $p < 0,0001$  vs zmiany przed terapią PIR), a w przypadku chorych z wcześniejszą stabilną chorobą wartości FVC utrzymywały się w trakcie stosowania pirfenidonu ( $p = 0,0715$  vs zmiany przed terapią PIR); w badaniu *Harari 2015* istotną statystycznie redukcję ubytku **%FVC** odnotowano wyłącznie w podgrupach chorych z **%FVC**  $\leq 75\%$  lub z chorobą w stadium II/III wg klasyfikacji GAP, odpowiednio średnie procentowe zmiany po 1 roku terapii vs 1 roku przed rozpoczęciem terapii pirfenidone 0,0% vs -12,7%,  $p = 0,006$  oraz -1,4% vs -9,1%,  $p = 0,007$ ;
- w badaniu *Arai 2014* istotnie mniejszy ubytek **VC** po rozpoczęciu leczenia pirfenidone w porównaniu do okresu przed terapią wystąpił u pacjentów z chorobą w I i II stopniu ciężkości wg kryteriów japońskich ( $Pa_{O_2} \geq 70$  Torr),  $p = 0,0039$ , w próbie *Bonella 2013* podobny wpływ odnotowano w podgrupie chorych z chorobą stabilną: -333 ml (SD: 285) vs -81 ml (SD: 26),  $p = 0,006$  – w badaniu tym podano także, że odsetek chorych z ubytkiem VC  $> 5\%$  uległ znamiennej zmniejszeniu po zastosowaniu pirfenidonu: 78% vs 26%,  $p = 0,018$ ;
- po wprowadzeniu terapii pirfenidone nastąpiło zatrzymanie spadku należnej wartości **TLC**: ze średniego rocznego ubytku przed leczeniem -5,3 p.p. do 1,8 p.p.,  $p = 0,0015$  (*Loeh 2015*);
- ubytek należnej wartości **DL<sub>CO</sub>** uległ znamiennej redukcji w badaniu *Okuda 2013*, podobnie w próbie *Loeh 2015* średnia roczna zmiana należnej wartości **DL<sub>CO</sub>**

zmniejszyła się istotnie z -37,0 p.p. do -6,5 p.p.,  $p < 0,0001$ ; w badaniach *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014* i *Ogura 2015* ubytki wartości tego parametru uległy zmniejszeniu, ale wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej;

- nastąpiła znamienna poprawa średniej rocznej zmiany **wskaźnika oksygenacji Horowitza** z -76,8% do -5,4%,  $p < 0,0001$  (*Loeh 2015*);
- odsetek pacjentów uzyskujących **poprawę** wyniósł 6,3-19,4% (*Arai 2014*, *Ogura 2015* i *Wijsenbeek*), odsetek pacjentów z **chorobą stabilną** mieścił się w zakresie 51,6-72,9%, a **progresja choroby** wystąpiła u 8,3-38% pacjentów – w zależności od badania i przyjętych kryteriów;
- 86,9% chorych, którzy wcześniej wykazywali progresję (ubytek FEV  $> 10\%$ /rok), po zastosowaniu pirfenidonu uzyskało **stabilizację choroby** (*Loeh 2015*, dla maksymalnego okresu obserwacji 2,5 roku po wdrożeniu leczenia).

#### Badania porównujące pirfenidon z leczeniem bez udziału pirfenidonu wskazują, że:

- odsetek pacjentów ze zmniejszeniem **dystansu pokonywanego w 6MWT** o  $\geq 30$  m był istotnie mniejszy (OR = 0,132 [95% CI: 0,036; 0,488],  $p = 0,001$ ), a odsetek chorych z brakiem zmian tego parametru był znamienne większy podczas stosowania analizowanej terapii (OR = 4,545 [95% CI: 1,437; 14,378],  $p = 0,008$ ) (*Alhamad 2015*);
- w badaniu *Iwasawa 2014* nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych z  $> 10\%$  redukcją **VC**, natomiast średnia roczna zmiana należnej wartości VC była istotnie mniejsza w grupie pirfenidonu w porównaniu do grupy kontrolnej: -3,9 p.p. vs -9,9 p.p.,  $p = 0,008$ ;
- po roku terapii pirfenidone prawdopodobieństwo wystąpienia **choroby stabilnej** jest istotnie, o 89% wyższe: RB = 1,89 (95% CI: 1,21; 2,97), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), zaś ryzyko **progresji** (zmiana wartości należnej VC  $\geq 10\%$ ) znamienne, o 54% niższe niż w grupie kontrolnej: RR = 0,46

(95% CI: 0,27; 0,81), NNT = 3 (95% CI: 2; 8); obserwacje potwierdziła analiza odpowiedzi z wykorzystaniem zdjęć tomografii komputerowej (*Iwasawa 2014*);

- na podstawie oceny **obrazów HRCT** u chorych leczonych pirfenidonem nastąpił istotnie mniejszy ubytek obszarów prawidłowych ( $p = 0,007$ ), znamienna redukcja zagęszczeń typu „matowej szyby” w porównaniu do ich zwiększenia w grupie kontrolnej ( $p = 0,047$ ) oraz mniejszy przyrost włóknienia ( $p = 0,006$ ) (*Iwasawa 2014*);
- w jednym badaniu *Alhamad 2015* (N = 52) nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości: zgonów, poszczególnych kategorii zmian nasilenia kaszlu, duszności lub zmęczenia (poprawa, brak zmian, pogorszenie), ostrych zaostrzeń IPF, poszczególnych kategorii zmian %FVC, %DL<sub>CO</sub> i Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>; nie stwierdzono także znamiennych różnic pomiędzy grupami pod względem zmian jakości życia wg skali SF-36.

### Bezpieczeństwo

Ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej wyniosła 57,1-85% (w okresie obserwacji około 11-19 miesięcy w zależności od próby). U powyżej 30% chorych z poszczególnych prób obserwowano: nudności (33-58,5%, *Arai 2014*, *Bonella 2013* i *Loeh 2015*), zmęczenie (33% i 54%, odpowiednio *Loeh 2015* i *Oltmanns 2014*), utratę łaknienia (*anorexia*) (42,1%, *Okuda 2013*) oraz objawy żołądkowo-jelitowe (38% i 59%, odpowiednio *Bonella 2013* i *Oltmanns 2014*).

W większości analizowanych badań zarówno odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki pirfenidonu, jak i tych, u których konieczne było tymczasowe przerwanie terapii z powodu AEs mieścił się w zakresie około 8-20%. Z powodu zdarzeń niepożądanych terapię przedwcześnie zakończyło od 13% do około 24% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane ogółem były w badaniu *Alhamad 2015* istotnie częstsze u chorych stosujących pirfenidon w porównaniu do pacjentów nieo-

trzymujących tego leku, odpowiednio 85% vs 56%,  $p = 0,015$ . W przypadku większości poszczególnych AEs obserwowanych w próbie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami – jedynie nadwrażliwość na światło występowała znamienne częściej podczas leczenia pirfenidonem (21% vs 0%,  $p = 0,015$ ). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (odpowiednio 64% vs 52%,  $p = 0,298$ ), utrata łaknienia (*anorexia*) (57% vs 40%,  $p = 0,147$ ) oraz refluks żołądkowy (24% vs 20%,  $p = 0,665$ ). W próbie tej nie stwierdzono ciężkich (*serious*) AEs wymagających przerwania leczenia (w grupie pirfenidonu; odnośnie grupy kontrolnej nie podano takiej informacji) z kolei w badaniu *Ogura 2015* występowały one rzadko (najczęstszym była utrata apetytu, 1,2%).

### Wnioski

**P**irfenidon (Esbriet®), lek o działaniu antyfibrotycznym i przeciwzapalnym, dołączony do optymalnego leczenia wspomagającego u chorych na łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego zwłóknienia płuc, powoduje zmniejszenie śmiertelności ogółem i związanej z IPF, wydłużenie przeżycia bez progresji choroby, wydłużenie dystansu w 6MWT, zmniejszenie ryzyka skrócenia dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgonu, ryzyka ubytku należytnej wartości FVC  $\geq 10\%$  lub zgonu oraz ryzyka wzrostu nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg UCSDQ lub zgonu, zmniejsza ubytek FVC oraz nasilenie duszności. Efektywność kliniczna pirfenidonu udowodniona została we wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

Pirfenidon charakteryzuje się relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, który pozostaje akceptowalny również w dłuższym okresie leczenia. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych cechuje się łagodnym nasileniem.

Wnioski płynące z analizy badań RCT znajdują potwierdzenie w wynikach badań bez randomizacji, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań wtórnych.

Mając na względzie przewlekły i stale postępujący charakter idiopatycznego włóknienia płuc oraz brak dostępnej skutecznej terapii w tej jednostce cho-

robowej, zastosowanie pirfenidonu w praktyce  
klinicznej wydaje się uzasadniona.

## Wykaz skrótów

<b>%DL<sub>CO</sub></b>	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla, wyrażona jako % wartości należnej (z ang. <i>Percentage of Predicted Diffusing Capacity for Carbon Monoxide</i> )
<b>%FVC</b>	natężona pojemność życiowa płuc, wyrażona jako % wartości należnej (z ang. <i>Percentage of Predicted Forced Vital Capacity</i> )
<b>%VC</b>	pojemność życiowa płuc, wyrażona jako % wartości należnej (z ang. <i>Percentage of Predicted Vital Capacity</i> )
<b>6MET</b>	test 6-minutowych ćwiczeń (z ang. <i>6-minutes Exercise Test</i> )
<b>6MWT</b>	test 6-minutowego marszu (z ang. <i>6-minutes Walk Test</i> )
<b>AaDO<sub>2</sub></b>	zmiany pęcherzykowego tętniczego ciśnienia tlenu w spoczynku
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALAT</b>	<i>Latin American Thoracic Association</i>
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkine Phosphatase</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AOTMIIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i> )
<b>CT</b>	badanie tomografii komputerowej (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
<b>DL<sub>CO</sub></b>	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (z ang. <i>Diffusing Capacity for Carbon Monoxide</i> )
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EKG</b>	badanie elektrokardiograficzne
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume</i> )
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa płuc (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>GAP</b>	klasyfikacja nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc, płeć – wiek – funkcjonowanie płuc (ang. <i>Gender, Age, Physiology</i> )
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GHNC</b>	System klasyfikacji pikseli obrazu (z ang. <i>Gaussian Histogram Normalized Correlation</i> )
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GOT</b>	transaminaza glutaminowo-szczawiowa (z ang. <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> )
<b>GTP</b>	glutamylotranspeptydaza
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HRCT</b>	badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IPF</b>	idiopatyczne włóknienie płuc (z ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> )
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )

IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
JRS	<i>Japanese Respiratory Society</i>
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
NAC	N-acetylocysteina
nd.	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NPP	program indywidualnego leczenia pacjentów (z ang. <i>Named Patient Program</i> )
NS	nieistotne statystycznie
OLE	otwarta wydłużona faza badań RCT (z ang. <i>Open Label Extension</i> )
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.p.	punkt procentowy
Pa <sub>O2</sub>	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PEY	pacjento-lata (z ang. <i>Patient-Years</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression free survival</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PIR	pirfenidon
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
PTF	ocena czynności płuc (z ang. <i>pulmonary function test</i> )
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SMPS	program nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu (z ang. <i>Post-Marketing Surveillance Program</i> )
Sp <sub>O2</sub>	nasycenie krwi tlenem (saturacja)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TLC	całkowita pojemność życiowa płuc (z ang. <i>Total Vital Capacity</i> )
UCSDQ	kwestionariusz oceniający nasilenie duszności opracowany na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego (z ang. <i>University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VC	pojemność życiowa płuc (z ang. <i>Vital Capacity</i> )
WMD	ważona średnia różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

# Analiza kliniczna

Rozdział

I



## 1.1. Cel opracowania

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon), stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych.

## 1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (K.P., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).



Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do dnia 6 października 2015 r.):

- *American Thoracic Society, International Conference* – lata 2010-2015;
- *European Respiratory Society, International Congress* – lata 2011-2015;
- *The Asian Pacific Society of Respirology, Congress* – lata 2010-2014;
- *Chest, Annual Meetings* – lata 2010-2014.

#### 1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	pirfenidone[all]
2	idiopathic pulmonary fibrosis[all]

Nr	Kwerendy
3	fibrosing alveolitis[all]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'pirfenidone'/exp OR pirfenidone AND [embase]/lim
2	'idiopathic pulmonary fibrosis' AND [embase]/lim
3	'fibrosing alveolitis' AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	pirfenidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	idiopathic pulmonary fibrosis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	fibrosing alveolitis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	#1 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 1 października 2015 r.

### 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. population)** – dorośli chorzy na łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ze względu na różnice w definicjach stopni ciężkości choroby poszukiwano populacji zgodnej z programem lekowym, tj. z wyjściową wartością należną FVC > 50% i DL<sub>CO</sub> > 30%) (Aestimo APD 2015);

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – pirfenidon podawany w zalecanej dawce – 2403 mg/dobę (co odpowiada dawce 1800 mg/dobę u chorych rasy azjatyckiej, na podstawie znormalizowanej masy ciała);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – optymalne leczenie wspomagające, placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z IPF, przeżycie wolne od progresji choroby, parametry czynnościowe płuc (w tym: zmiana natężonej pojemności życiowej płuc [FVC] lub pojemności życiowej płuc [VC] oraz zdolności dyfuzji gazów w płucach [DL<sub>co</sub>]) – zwłaszcza ubytek FVC > 10% w okresie 6-12 miesięcy; zmiana pokonywanego dystansu w teście 6-minutowego marszu wraz z oceną wymiany gazowej (najniższa saturacja po wysiłku); zmiany wyników gazometrii (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętnicznej); nasilenie objawów, w tym duszności, zmiany morfologii płuc w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej pirfenidonu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. W przypadku innych publikacji pełnotekstowych (m.in. analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowych danych do badań pełnotekstowych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- *Cochrane Library*,

- *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),*
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),*
- *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);*
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),*
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),*
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
  - *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

#### **1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych**

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Data ostatniego wyszukiwania – do 1 października 2015 r.

#### **1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pirfenidonu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### **1.2.2. Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na dalszych fazach badań RCT, badaniach oceniających efektywność praktyczną i opracowaniach wtórnych.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (K.P., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz

wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (*StatsDirect Ltd, Altrincham, UK*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznych (do 1 października 2015 r.), uzyskano łącznie 1104 trafienia (Pubmed 279, Embase 770, Cochrane 55), w tym 233 duplikaty. Odnaleziono 571 opracowań wtórnych, z których do analizy w pełnym tekście włączono 40 publikacji. Poszukiwano poprawnie zaprojektowanych przeglądów systematycznych dotyczących pirfenidonu lub ogółem leków w terapii idiopatycznego włóknienia płuc, w których przedstawiono informacje na temat pirfenidonu.

Do raportu włączono 7 przeglądów systematycznych, opisanych w 8 publikacjach – celem 4 była ocena pirfenidonu (*Aravena 2015, Jiang 2012, Kim 2015 i Potts 2013*), w 3 skupiono się na ocenie różnych terapii stosowanych w idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), w tym pirfenidonu: *Covvey 2014, Loveman 2015 (Loveman 2015, aktualizacja wyszukiwania: Loveman 2015a), Spagnolo 2010*. Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w raporcie – nie odnaleziono w nich żadnych pełnotekstowych publikacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pirfenidonu u chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc, których nie uwzględniono by w niniejszym raporcie (w przeglądzie *Jiang 2012* włączono próby *Gahl 2002 i O'Brien 2011*, które jednak dotyczyły chorych z zespołem Hermanskiego-Pudlaka, a w opracowaniu *Kim 2015* uwzględniono kilka badań, których wyniki przedstawiono tylko w oparciu o doniesienia konferencyjne). Ponadto w niniejszym rozdziale krótko opisano 10 przeglądów (*Agarwal 2008, Behr 2013, Bouros 2005, Carter 2011, Cottin 2013, IQWiG 2011, O'Connell 2011, Raghu 2011, Raghu 2015 oraz Ryerson 2012*), które nie były ukierunkowane bezpośrednio na ocenę skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa pirfenidonu albo innej terapii stosowanej w leczeniu IPF, bądź opis ich metodyki był niewystarczający do stwierdzenia systematyczności procesu wyszukiwania (według kryteriów Cook'a), ale przedstawiono w nich opis badań pierwotnych włączonych do niniejszego raportu. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.

Badanie	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<b>Aravena 2015</b>	PIR vs PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF, wiek &gt; 18 lat</li> <li>• <b>Metodyka:</b> badania RCT porównujące PIR z PLC</li> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> PubMed, Lilacs, Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), clinicaltrials.gov, Cochrane Controlled Trials Register (do 30.10.2014 r.), bazy danych TRIP, Epistemonikos, inne bazy danych zgodnie z zaleceniami PRISMA (<i>Liberati 2009</i>); abstrakty doniesień konferencyjnych ERS, AST i ACCP (2010-2014 r.); nie zastosowano ograniczeń ze względu na język publikacji</li> <li>• <b>Analiza danych:</b> jakościowa i ilościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 5/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB1, SIJW1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność ogółem</li> <li>• śmiertelność związana z IPF</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>• spadek wartości FVC</li> <li>• pogorszenie objawów IPF</li> <li>• ostre zaostrzenia IPF</li> <li>• zmiana wyniku testu 6MWT</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa PIR uwzględniono 5 badań RCT (1621): <i>ASCEND (King 2014)</i>, <i>CAPACITY 1 (Noble 2011)</i>, <i>CAPACITY 2 (Noble 2011)</i>, <i>SP2 (Azuma 2005)</i> i <i>SP3 (Taniguchi 2010)</i></p> <p><b>Wyniki metaanaliz (PIR vs PLC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność ogółem – okres obserwacji: 52 tyg.: RR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), p = 0,01</li> <li>• śmiertelność związana z IPF – okres obserwacji: 52 tyg.: RR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,75), p = 0,009</li> <li>• redukcja %FVC ≥ 10%: RR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), p = 0,002</li> <li>• zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6MWT: RR = 0,74 (95% CI: 0,64; 0,86), p &lt; 0,0001</li> <li>• PFS – okres obserwacji: 52 tyg.: RR = 0,83 (95% CI: 0,74; 0,92)</li> <li>• PFS: RR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,94), p = 0,003</li> <li>• ostre zaostrzenie IPF: RR = 0,59 (95% CI: 0,19; 1,84), p = 0,36</li> <li>• pogorszenie objawów IPF: RR = 0,64 (95% CI: 0,50; 0,83), p = 0,0006 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rasa biała: RR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,90), p = 0,006</li> <li>○ rasa azjatycka: RR = 0,35 (95% CI: 0,16; 0,77), p = 0,009</li> </ul> </li> <li>• wystąpienie AE: RR = 1,02 (95% CI: 0,93; 1,11), p = 0,70</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> pirfenidon w porównaniu do placebo odznacza się wysoką skutecznością kliniczną w zmniejszaniu śmiertelności ogółem i związanej z IFP, a także ogranicza progresję objawów IPF związaną z ubytkiem wartości FVC oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby. Lek nie wpływa w sposób istotny statystycznie na ryzyko występowania ostrych zaostrzeń choroby, przy czym wnioskowanie to wynika z badań dotyczących chorych rasy azjatyckiej i wymaga dalszych analiz w większej populacji pacjentów z IFP.</p> <p><b>Sponsor:</b> brak.</p>
<b>Covey 2014</b>	PIR vs PLC; dodatkowo przedstawiono dane na temat NAC, agonistów receptorów endotelialnych, antykoagulacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF</li> <li>• <b>Metodyka:</b> badania kliniczne III fazy (z placebo lub aktywnym komparatorem), które opublikowano po wydaniu wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT w 2011 r.; nie zastosowa-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak określonych <i>a priori</i> punktów końcowych</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa PIR uwzględniono 4 badania RCT III fazy (1609): <i>SP3 (Taniguchi 2010)</i>, <i>CAPACITY 2 (Noble 2011)</i>, <i>CAPACITY 1 (Noble 2011)</i> oraz <i>ASCEND (King 2014)</i></p> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja VC (dawka 2403 mg/dobę) [I]: -0,09 vs -0,16, p = 0,0416 (<i>SP3</i>)</li> </ul>



Badanie	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
	i nintedanibu	<p>no ograniczeń ze względu na wiek chorych i stadium ciężkości choroby; włączano wyłącznie publikacje w j. angielskim</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> PubMed / (od 1996 do VI 2014)</li> <li>• <b>Analiza danych:</b> jakościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 4/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB0, SIJW1)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja %FVC [p.p.]: -8 vs -12,4, p = 0,001 i -8,5 vs -11,0, p = 0,005 (odpowiednio CAPACITY 2 oraz CAPACITY 1 i CAPACITY 2)</li> <li>• redukcja %FVC &gt; 10% lub zgon: 16,5% vs 31,8%, p &lt; 0,001 (ASCEND)</li> <li>• brak redukcji %FVC: 22,7% vs 9,7%, p &lt; 0,001 (ASCEND)</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), p = 0,01 (CAPACITY 1, CAPACITY 2 i ASCEND)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> stwierdzono, że większość nowych opcji leczenia IPF nie ma udowodnionej skuteczności klinicznej lub charakteryzuje się nieakceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Tylko w przypadku pirfenidonu i nintedanibu wskazano, że są to terapie o potwierdzonej w badaniach późnych faz, których rola w leczeniu IPF wymaga jeszcze sprecyzowania.</p> <p><b>Sponsor:</b> badanie nie było finansowane z zewnętrznych źródeł.</p>
<b>Jiang 2012</b>	PIR vs PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF, zespół Hermańskiego-Pudlaka, włóknienie płuc związane z chorobami tkanki łącznej lub spowodowane innymi schorzeniami bądź wywołane lekami lub promieniowaniem</li> <li>• <b>Metodyka:</b> RCTs</li> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> PubMed, Embase, <i>clinicaltrials.gov</i>, <i>Cochrane Central Register Of Controlled Trials</i>, referencje odnalezionych publikacji, abstrakty konferencyjne, inne istotne przeglądy oraz pozycje naukowe, kontakt z producentem leku / (od I 1999 do X 2011); nie zastosowano ograniczenia na język angielski publikacji</li> <li>• <b>Analiza danych:</b> ilościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 5/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB1, SIJW1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata z badania związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych</li> <li>• AE ze strony przewodu pokarmowego (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka, utrata łaknienia [<i>anorexia</i>])</li> <li>• AE ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, zmęczenie, senność, niepokój, bezsenność)</li> <li>• AE dermatologiczne (nadwrażliwość na światło, wysypka, świąd)</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> 6 RCTs (1073): <i>Gahl 2002, SP2 (Azuma 2005), SP3 (Taniguchi 2010), CAPACITY 2 (Noble 2011), CAPACITY 1 (Noble 2011), O'Brien 2011</i></p> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesne zakończenie udziału w badaniu na skutek AEs: RR = 1,85 (95% CI: 1,28; 2,67), p = 0,001</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR = 2,11 (95% CI: 1,71; 2,61), p &lt; 0,001</li> <li>• zaburzenia neurologiczne: RR = 1,68 (95% CI: 1,39; 2,03)</li> <li>• zaburzenia dermatologiczne: RR = 2,88 (95% CI: 1,93; 4,31)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> wykazano, że odsetek chorych, którzy przedwześnie zakończyli udział w badaniach z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie chorych poddanych terapii PIR w porównaniu do grupy PLC. Ponadto u chorych przyjmujących PIR częściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, niestrawność, biegunka, jadłowstręt), neurologiczne (zawroty głowy, zmęczenie) oraz dermatologiczne (nadwrażliwość na światło oraz wysypka). Autorzy przeglądu konkludują, że w związku z wyższą częstością występowania wskazanych zdarzeń niepożądanych, terapia z zastosowaniem pirfenidonu powinna być stosowana z właściwą ostrożnością.</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>National Natural Science Foundation of China</i> (grant nr 81170055)</p>
<b>Kim 2015</b>	PIR vs PLC, PIR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF</li> <li>• <b>Metodyka:</b> badania oceniające farmakody-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak określonych <i>a priori</i> punktów</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 15 badań, w tym:</p>

Badanie	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<b>Loveman 2015</b> (Loveman 2015, aktualizacja: Loveman 2015a)		namikę, farmakokinetyką oraz skuteczność i bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> MEDLINE (od 1946), EMBASE (od 1996), referencje odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych, strony internetowe, kontakt z producentem leku / (do 1 stycznia 2015)</li> <li>• <b>Analiza danych:</b> jakościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 4/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB0, SIJW1)</li> </ul>	końcowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 RCTs (1247 chorych): <i>CAPACITY 2 (Noble 2011)</i>, <i>CAPACITY 1 (Noble 2011)</i> oraz <i>ASCEND (King 2014)</i></li> <li>• faza wydłużona <i>RECAP (Costabel 2014, Valeyre 2014)</i></li> <li>• oraz badania <i>Chaudhuri 2014</i>, <i>Oltmanns 2014</i> i <i>Bonella 2013</i>, a także próby <i>Kohlhaeufel 2014</i>, <i>MacQuarrie 2014</i>, <i>Nieto 2014</i>, <i>Loeh 2014<sup>A</sup></i>, <i>Wijsenbeek 2013</i>, <i>Ravaglia 2013</i>, <i>Nathan 2014</i> oraz <i>PASSPORT (Koschel 2014 i Passport Study 2014)</i> – opisane w abstraktach konferencyjnych</li> </ul> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja %FVC [p.p.]: -8,5 vs -11,0, p &lt; 0,01 (<i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i>)</li> <li>• redukcja dystansu 6MWT [m]: -52,8 vs -76,8, p ≤ 0,001 (<i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i>)</li> <li>• zgon związany z IPF: HR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,76) (<i>CAPACITY 1</i>, <i>CAPACITY 2</i> i <i>ASCEND</i>)</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek powodu: HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87) (<i>CAPACITY 1</i>, <i>CAPACITY 2</i> i <i>ASCEND</i>)</li> <li>• wydłużona obserwacja: średnia zmiana % FVC -5,9 p.p., u 16,3% chorych zmniejszenie %FVC o ≥ 10%, częstość zgonów 3,4% (<i>RECAP</i>)</li> <li>• wyniki oceniające efektywność praktyczną potwierdzają wnioski z badań z randomizacją</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> pirfenidon jest skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną terapią u chorych z IPF. Zastosowanie pirfenidonu u pacjentów z chorobą o nasileniu łagodnym i umiarkowanym prowadzi do spowolnienia redukcji %FVC oraz wydłużenia przeżycia. Terapia może także prowadzić do zmniejszenia redukcji wyników testu 6MWT.</p> <p><b>Sponsor:</b> badanie nie było finansowane z zewnętrznych źródeł</p>
	PIR vs PLC; dodatkowo przedstawiono dane na temat azatiopryny, NAC, nintedanibu, sildenafilu, talidomidu, rehabilitacji płucnej oraz programu kontroli schorzenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF</li> <li>• <b>Metodyka:</b> RCTs (lub badania bez randomizacji z grupą kontrolną, w sytuacji braku prób RCT), badania przedstawiające analizy ekonomiczne</li> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> 11 baz danych: MEDLINE (Ovid); MEDLINE <i>In Process &amp; Other Non-Indexed Citations</i>; EMBASE; <i>The Cochrane Library including Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite</li> <li>• Ocena objawów choroby</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Funkcje/pojemność płuc</li> <li>• Ocena wykonywania ćwiczeń fizycznych</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów)</b> (Loveman 2015a): w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa PIR uwzględniono 5 badań RCTs (1568): <i>ASCEND (King 2014)</i>, <i>CAPACITY 1 (Noble 2011)</i>, <i>CAPACITY 2 (Noble 2011)</i>, <i>SP2 (Azuma 2005)</i>, <i>SP3 (Taniguchi 2010)</i></p> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC)</b> (Loveman 2015a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna redukcja %FVC: OR = 0,62 (95% CrI: 0,52; 0,74)</li> <li>• redukcja %FVC o &gt; 10%: OR = 0,50 (95% CrI: 0,39; 0,65)</li> <li>• śmiertelność ogółem: OR = 0,50 (95% CrI: 0,29; 0,84)</li> <li>• ostre zaostrenie IPF: OR = 0,43 (95% CrI: 0,14; 1,26)</li> </ul>

Badanie	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		<p><i>Systematic Reviews; Centre for Reviews and Dissemination (CRD), w tym: Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects i NHS Economic Evaluation Database; Web of Science (Science Citation Index Expanded) i Conference Proceedings Citation Index; Bioscience Information Service Previews, a także referencje odnalezionych publikacji oraz kontakt z ekspertami klinicznymi / (do VII 2013);</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o aktualizacja wyszukiwania w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane: do V 2014 r. (Loveman 2015a)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Analiza danych:</b> ilościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 5/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB1, SIJW1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> autorzy wskazali, że dla większości analizowanych terapii dowody potwierdzające ich skuteczność są ograniczone. Korzystną klinicznie opcją terapeutyczną wydają się być pirfenidon i nintedanib, jednak dane o ich opłacalności są niewystarczające. Autorzy podkreślili konieczność przeprowadzenia dalszych badań.</p> <p><b>Sponsor:</b> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment</p>
<b>Spagnolo 2010</b>	<p>PLC vs: PIR; IFN-<math>\gamma</math>-1b; etanercept; imatynib; BOS; PRED vs: IFN-<math>\gamma</math>-1b; PRED + IFN-<math>\gamma</math>-1b; KOL; PRED + leki p.zakrzepowe; cyklofosfamid + PRED niska dawka; PRED + PLC vs AZA + PRED; PLC + PRED + AZA vs terapia skojarzona</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF</li> <li>• <b>Metodyka:</b> RCTs</li> <li>• <b>Przeszukane bazy / (limit czasowy):</b> <i>Cochrane Airways Group Register (do 30 III 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, Wolumin I, 2010), Ovid MEDLINE (5 tydz. III 2010), EMBASE (13 tydz. 2010), PubMed (do IV 2010), abstrakty konferencyjne, kontakt z producentami leków.</i></li> <li>• <b>Analiza danych:</b> ilościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 5/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB1, SIJW1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Zmiana wartości FVC lub VC</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> 15 RCTs (3033), w tym 4 RCT dotyczące porównania PIR vs PLC (1155): <i>SP2 (Azuma 2005), SP3 (Taniguchi 2010), CAPACITY 2 (Noble 2011), CAPACITY 1 (Noble 2011)</i></p> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88), p = 0,002</li> <li>• poprawa czynności płuc (brak metaanalizy)</li> <li>• brak wystarczających danych dla oceny OS i jakości życia chorych</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że pirfenidon wydaje się poprawiać czas bez progresji choroby i, w mniejszym stopniu, czynność płuc u pacjentów z IPF. Potrzebne są dodatkowe dane, aby sprawdzić wpływ leczenia PIR na czas przeżycia całkowitego i jakość życia. W przeglądzie wykazano, iż interferon-<math>\gamma</math>-1 beta nie wpływa na przeżycie całkowite. Dla pozostałych leków uwzględnionych w przeglądzie dostępne publikacje nie dostarczyły wystarczających dowodów na wykazanie korzyści z ich stosowania.</p> <p><b>Sponsor:</b> bd.</p>
<b>Potts 2013</b>	PIR vs PLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populacja:</b> IPF</li> <li>• <b>Metodyka:</b> badania oceniające farmakodynamikę, farmakokinetykę oraz skuteczność i bezpieczeństwo (ze szczególnym uwzględnieniem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak określonych <i>a priori</i> punktów końcowych</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów):</b> 3 RCTs (1046): <i>SP3 (Taniguchi 2010), CAPACITY 2 (Noble 2011), CAPACITY 1 (Noble 2011)</i></p> <p><b>Główne wyniki oceny (PIR vs PLC):</b></p>

Badanie	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		<p>nieniem badań klinicznych III fazy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przeszukiwane bazy/(limit czasowy):</b> MEDLINE (1948-wrzesień 2012); włączano wyłącznie publikacje w j. angielskim</li> <li>• <b>Analiza danych:</b> jakościowa</li> <li>• <b>Kryteria Cook'a:</b> 4/5 (PB1, SW1, KWW1, OWB0, SIJW1)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja VC (dawka 2403 mg/dobę) [I]: -0,09 vs -0,16, p = 0,0416 (<i>SP3</i>)</li> <li>• redukcja %FVC [p.p.]: -8,5 vs -11,0, p = 0,005 (<i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i>)</li> <li>• redukcja %FVC &gt; 10%: 21% vs 31%, p = 0,003 (<i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i>)</li> <li>• PFS: HR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), p = 0,025</li> <li>• redukcja dystansu 6MWT [m]: -52,8 vs -76,8, p = 0,0009 (<i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i>)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki badań 3 fazy wskazują, że pirfenidon może być skuteczny w hamowaniu progresji IPF. Potrzebne są jednak dodatkowe badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu. Planowane badanie <i>ASCEND</i> z udziałem dużej populacji pacjentów, powinno pomóc w określeniu skuteczności pirfenidonu w leczeniu IPF.</p> <p><b>Sponsor:</b> bd.</p>

<sup>^</sup> włączono publikacje pełnotekstową *Loeh 2015*;

PIR pirfenidon; PLC – placebo; IFN- $\gamma$ -1b – interferon- $\gamma$ -1b; BOS – bozentan; SIL – sildenafil; PRED – prednizon; KOL – kolchicina; AZA – azatiopryna; NAC – N-acetylocysteina;

kryteria Cook'a: PB – sprecyzowanie pytania badawczego, SW – pełna strategia wyszukiwania, KWW – predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań, OWB – krytyczna analiza wiarygodności badań, SIJW – ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników.

## Przeglądy główne

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne wskazują, że pirfenidon jest efektywną opcją terapeutyczną w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Pirfenidon w porównaniu do placebo istotnie zmniejszał redukcję VC i %FVC oraz dystansu pokonywanego w ramach 6MWT, a także zmniejszał ryzyko wystąpienia ostrego zaostrzenia IPF. Odnotowano również, że analizowany lek istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby oraz znamienne zmniejszał odsetek zgonów związanych z IPF oraz zgonów ogółem (w opracowaniu *Aravena 2015* sprecyzowano, iż wnioskowanie to dotyczy okresu 52 tygodni obserwacji). W publikacji *Raghu 2015*

Autorzy przeglądu *Kim 2015* podali, że opisane badania dotyczące efektywności praktycznej potwierdzają rezultaty prób z randomizacją. W opracowaniu *Spagnolo 2010* zaznaczono, że w momencie przeprowadzania przeglądu nie było wystarczających danych klinicznych do oceny czasu przeżycia całkowitego oraz jakości życia chorych leczonych pirfenidonem. W przeglądzie *Jiang 2012* podano, że terapia pirfenidonem w porównaniu do placebo charakteryzowała się znamienne większym ryzykiem zakończenia udziału w badaniu na skutek AEs oraz wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych, neurologicznych i dermatologicznych – autorzy zaznaczyli, że z tego powodu terapia pirfenidonem powinna być stosowana z właściwą ostrożnością. W opracowaniu *Kim 2015* podkreślono jednak, że pirfenidon charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Z kolei

## Pozostałe przeglądy odnalezione w wyniku strategii wyszukiwania

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów (*Behr 2013, Carter 2011, Cottin 2013, IQWiG 2011, O'Connell 2011, Raghu 2011, Raghu 2015* oraz *Ryerson 2012*), które opisano osobno, gdyż nie były ukierunkowane bezpośrednio na ocenę skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa pirfenidonu lub innej terapii stosowanej w leczeniu IPF, bądź ich metodyka była opisana w ograniczony sposób (niewystarczający do stwierdzenia systematyczności procesu wyszukiwania według kryteriów Cook'a), ale uwzględniono w nich badania dotyczące pirfenidonu włączone do niniejszego raportu. W opracowaniach tych wykazano, że stosowanie pirfenidonu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie mniejszą redukcją FVC i mniejszym skróceniem dystansu pokonywanego w 6MWT (w oparciu o badania *CAPACITY 2* i *CAPACITY 1*), a także ze znamienne dłuższym przeżyciem bez progresji choroby (*CAPACITY 2, CAPACITY 1* i *SP3* lub tylko *SP3*). W przeglądzie *IQWiG 2011* dowiedziano także, że częstość zakończenia leczenia z powodu AEs, częstość występowania żołądkowo-jelitowych AEs oraz AEs związanych ze skórą i tkanką podskórną była istotnie wyższa podczas leczenia pirfenidonem – częstość AEs ogółem i ciężkich AEs nie różniła się z kolei znamienne między grupami (*CAPACITY 2* i *CAPACITY 1*). Dodatkowo w opracowaniu *Ryerson 2012* stwierdzono,

że pirfenidon nie wpływa na występowanie duszności oraz na najgorszy wynik saturacji podczas testu 6MWT w stosunku do wartości początkowych (w oparciu o próbę SP2).

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach informacji medycznych (do 1 października 2015 r.), uzyskano łącznie 1104 trafienia (Pubmed 279, Embase 770, Cochrane 55), w tym 233 duplikaty. Odnalezione publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) opisujących stosowanie pirfenidonu u dorosłych chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*).

Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 839 publikacji. Powodem wykluczenia 24 pozycji był nieprawidłowy język publikacji (inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski), 134 prace były abstraktami z doniesień konferencyjnych. Wykluczono 571 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. W 97 publikacjach opisano badania o nieodpowiedniej metodyce, w 7 badania prowadzone w nieodpowiedniej populacji, a w 6 oceniano interwencję inną niż poszukiwana.

Pozostałe 32 artykuły włączono do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 13 prac: w 7 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych, 4 dotyczyły badań oceniających interwencję inną niż poszukiwana, a pozostałe 2 opisywały badania prowadzone w nieodpowiedniej populacji.

Ostatecznie w raporcie włączono 19 publikacji opisujących 18 badań klinicznych:

- 5 badań RCT: *ASCEND* (King 2014), *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (Noble 2011), *SP2* (Azuma 2005) i *SP3* (Taniguchi 2010 i analizy *post-hoc* w podgrupach chorych: Azuma 2011, Taniguchi 2011);
- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej: *RECAP* (Costabel 2014), będące otwartą wydłużoną fazą (OLE, z ang. *open label extension*) badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*;
- 11 badań bez randomizacji: *Alhamad 2015*, *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Harari 2015*, *Iwasawa 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*;
- 1 publikację *Valeyre 2014*, przedstawiającą długoterminową ocenę profilu bezpieczeństwa pirfenidonu na podstawie połączonych danych (ang. *pooled data*) z 3 badań RCT *ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2* i 2 badań bez grupy kontrolnej *RECAP* i *PIPF-002* (wyniki drugiego badania nie zostały opublikowane). Ponieważ opracowanie to dotyczyło populacji 789 chorych leczonych w dłuższym okresie obserwacji (mediana 2,6 lat, zakres: 0,02-7,7 lat), oraz zawierało dodatkowe dane do badań *CAPACITY* (w stosunku do publikacji źródłowej *Noble*

2011), zostało opisane jako kontynuacja badań klinicznych z randomizacją w rozdziale 1.5.1.1.

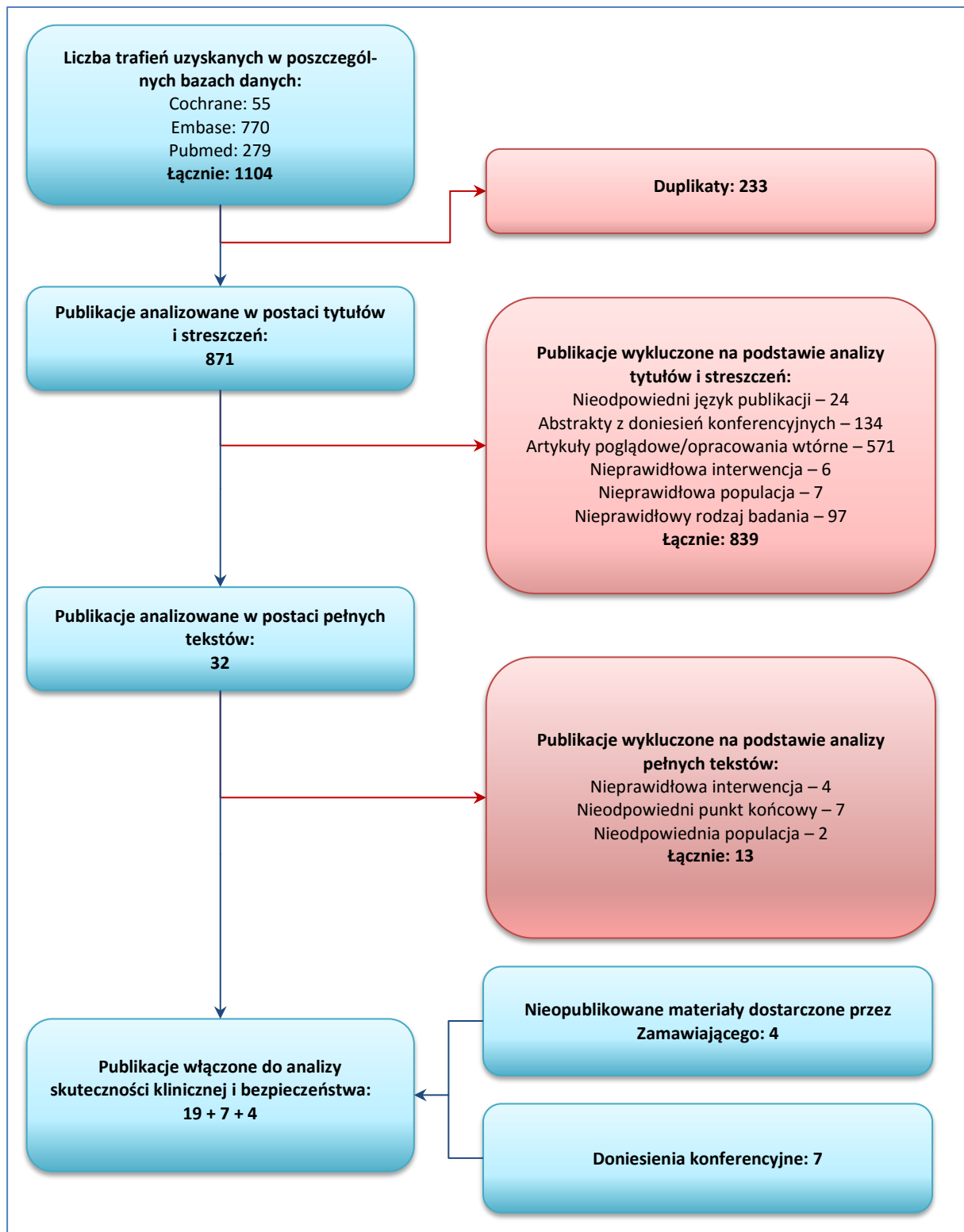
Ponadto w analizie uwzględniono niepublikowane materiały dostarczone przez Zamawiającego: *InterMune 2014*, *InterMune 2014a* i opracowanie wtórne *Noble 2014*, zawierające wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla 52 tygodni okresu obserwacji, łącznie na podstawie badań *ASCEND*, *CAPACITY*, *CAPACITY 2*, oraz raport dotyczący bezpieczeństwa terapii pirfenidonem w dotychczasowych badaniach klinicznych: *ISU 2014*.

W wyniku przeszukiwania abstraktów doniesień konferencyjnych odnaleziono 7 streszczeń prezentujących dodatkowe dane do badań RCT *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*: *Berry 2015*, *King 2014a*, *Nathan 2015*, *Nathan 2015a*, *Nathan 2015b*, *Noble 2014a* i *Sahn 2011*. W przypadku doniesienia *Berry 2015* uwzględniono również plakat dostarczony przez Zamawiającego: *Berry 2015a*.

Współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wyniósł 0,95.



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 1.5. Badania z randomizacją

### 1.5.1. Charakterystyka badań RCT

Poniżej zamieszczono charakterystykę badań klinicznych włączonych do PS. Krytyczną ocenę (ang. *critical appraisal*) badań zamieszczono w załączniku 3.7.1.

#### **CAPACITY 1 (PIPF-006, publikacja Noble 2011, doniesienia Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011)**

Badanie CAPACITY 1 (Noble 2011) zaprojektowano jako wielośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której porównano efektywność kliniczną PIR w dawce 2403 mg na dobę względem PLC u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*). W badaniu przeprowadzono randomizację blokową (1:1) metodą permutowanych bloków (wielkość każdego bloku – 4). Zastosowano losową alokację pacjentów do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *interactive voice response system*) oraz stratyfikację pacjentów ze względu na region geograficzny. Zarówno pacjent, personel medyczny, jak i badacze nie znali kodu randomizacji. Przypisywanie kodu randomizacji zostało przeprowadzone przez niezależnego statystyka. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono na 4/5 pkt. w skali Jadad (odjęto 1 pkt. z powodu braku bezpośredniego opisu metody podwójnego zaślepienia).

Populację docelową stanowili pacjenci rasy białej w wieku 40-80 lat z IPF, bez potwierdzonej poprawy w nasileniu objawów choroby w czasie ostatniego roku. Włączano pacjentów, u których należne FVC wynosiło  $\geq 50\%$  i  $DL_{CO} \geq 35\%$  (wymagano przy tym, aby górna granica należnego FVC lub  $DL_{CO}$  wynosiła  $\leq 90\%$ ), oraz którzy pokonywali dystans  $\geq 150$  m w teście 6-minutowego marszu (6MWT, z ang. *6-minutes walk test*). Średnia wieku wynosiła 66,8 oraz 67,0 lat odpowiednio w grupie PIR i PLC. Łącznie w badaniu wzięło udział 344 pacjentów: 171 w grupie pirfenidonu i 173 w grupie placebo. Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do ramion badania były zbliżone, co zapewniło równomierne rozkład czynników zakłócających.

Pirfenidon podawany był z posiłkiem trzy razy na dobę w jednakowych dawkach. Początkowa dawka wynosiła 801 mg/dobę, następnie była systematycznie zwiększana tak, aby po 2 tygodniach uzyskać dawkę wynoszącą 2403 mg/dobę. Dodatkowe terapie stosowane w leczeniu IPF były zakazane, z wyjątkiem krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny, które mogły być stosowane w sytuacjach zdefiniowanych w protokole badania.

W badaniu *CAPACITY 1* głównym punktem końcowym była ocena zmian należnej FVC po 72 tygodniach leczenia. Terapię kontynuowano do momentu, gdy ostatni włączony pacjent nie ukończył zaplanowanego okresu leczenia (72 tygodnie) – całkowity okres obserwacji wynosił około 120 tygodni (dane dotyczące tego okresu zawierają materiały dostarczone przez Zamawiającego: *InterMune 2014*, *InterMune 2014a*). Dodatkowymi punktami końcowymi badania była analiza śmiertelności (ogółem i z powodu IPF), a także ocena zmian FVC wyrażonej w ml, odsetka chorych z określoną zmianą należnej FVC, przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), czasu do wystąpienia pogorszenia objawów IPF, dystansu pokonywanego podczas 6MWT, nasilenia duszności według kwestionariusza UCSDQ, najniższej saturacji podczas 6MWT, zmian należnej  $DL_{CO}$ , zmian morfologii płuc w badaniu HRCT, oraz zdarzeń niepożądanych.

***CAPACITY 2 (PIPF-004, publikacja Noble 2011, doniesienia Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011)***

Badanie *CAPACITY 2 (Noble 2011)* zaprojektowano jako wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której porównywano efektywność kliniczną pirfenidonu podawanego w dawce 2403 mg/dobę ( $PIR_{2403}$ ) lub w dawce 1197 mg/dobę ( $PIR_{1197}$ ) względem placebo u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym IPF. W badaniu przeprowadzono randomizację blokową (2:1:2), metodą permutowanych bloków (wielkość każdego bloku – 5). Zastosowano losową alokację pacjentów do grup przy użyciu systemu IVRS oraz stratyfikację pacjentów ze względu na region geograficzny. Zarówno pacjent, personel medyczny, jak i badacze nie znali kodu randomizacji. Przypisywanie kodu randomizacji zostało przeprowadzone przez niezależnego statystyka. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono na 4/5 pkt. w skali Jadad (nie przyznano 1 pkt. z powodu braku bezpośredniego opisu metody podwójnego zaślepienia). Ponieważ dawka 1197 mg/dobę pirfenidonu nie odpowiadała zaleceniom *ChPL Esbriet 2015*, w raporcie nie przedstawiono danych na jej temat.

Populację docelową stanowili pacjenci rasy białej w wieku 40-80 lat z idiopatycznym włóknieniem płuc, bez potwierdzonej poprawy w nasileniu objawów choroby w czasie ostatniego roku. Do badania włączono pacjentów z należnym  $FVC \geq 50\%$  i  $DL_{CO} \geq 35\%$  (przy czym górna granica co najmniej jednego z tych parametrów musiała wynosić  $\leq 90\%$ ), którzy pokonywali dystans  $\geq 150$  m w teście 6MWT. Średnia wieku chorych wynosiła 65,7 oraz 66,3 lata odpowiednio w grupie  $PIR_{2403}$  i PLC. Łącznie w badaniu wzięło udział 435 pacjentów: 87 w ramieniu  $PIR_{1197}$  (grupa nieuwzględniona w raporcie), 174 w ramieniu  $PIR_{2403}$  oraz 174 w PLC. Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do ramion badania były zbliżone, co powodowało równomierny rozkład czynników zakłócających.

Pirfenidon podawany był z posiłkiem trzy razy na dobę w jednakowych dawkach. Początkowa dawka leku wynosiła 801 mg/dobę, następnie była systematycznie zwiększana tak, aby po 2 tygodniach od rozpoczęcia badania uzyskać dawkę wynoszącą 2403 mg/dobę. Dodatkowe terapie stosowane w leczeniu IPF były zakazane, z wyjątkiem krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny, które mogły być stosowane w sytuacjach zdefiniowanych w protokole badania.

Głównym punktem końcowym badania *CAPACITY 2* była ocena zmian należnej FVC po 72 tygodniach leczenia. Terapia była kontynuowana do momentu, gdy ostatni włączony pacjent ukończył zaplanowany okres leczenia, stąd całkowity okres trwania badania wynosił około 120 tygodni (dane dotyczące tego okresu przedstawiono w materiałach dostarczonych przez Zamawiającego: *InterMune 2014*, *InterMune 2014a*). Dodatkowo w badaniu oceniano śmiertelność ogółem, śmiertelność związaną z IPF, zmianę FVC wyrażonej w ml, odsetek chorych z określoną zmianą należnej FVC, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do wystąpienia pogorszenia objawów IPF, dystans pokonywany podczas 6MWT, nasilenie duszności według kwestionariusza UCSDQ, najniższą saturację podczas 6MWT, zmianę należnej DL<sub>CO</sub> oraz zdarzenia niepożądane.

***ASCEND (PIPF-016, publikacja King 2014, doniesienia Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a)***

Badanie *ASCEND* (King 2014) zaprojektowano jako wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której oceniano efektywność kliniczną PIR w dawce 2403 mg na dobę względem PLC u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym IPF. Randomizacja przeprowadzona była metodą permutowanych bloków. Kod randomizacji został ukryty poprzez użycie systemu IVRS. Podwójne zaślepienie utrzymywano za pomocą tabletek placebo dopasowanych do pirfenidonu. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono na 5/5 pkt. w skali Jadad.

Populację docelową stanowili pacjenci rasy białej w wieku 40-80 lat ze zdiagnozowanym idiopatycznym włóknieniem płuc przy użyciu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości i potwierdzonym biopsją. Do badania włączano pacjentów, u których należna FVC wynosiła 50-90%, stosunek FEV1/FVC  $\geq$  80, należna DL<sub>CO</sub> 30-90% oraz dystans pokonywany podczas 6MWT  $\geq$  150 m. Średnia wieku wynosiła 68,4 oraz 67,8 lata odpowiednio w grupie PIR i PLC. Łącznie w badaniu wzięło udział 555 pacjentów: 278 w ramieniu PIR oraz 277 w PLC. Porównywane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów.

Pirfenidon stosowano razem z posiłkami 3 razy w ciągu doby w jednakowych dawkach. Dawkę leku zwiększano przez pierwsze 2 tygodnie do maksymalnej dawki 2403 mg/dobę, którą następnie podawano do zakończenia zaplanowanego okresu terapii (52 tygodnie). W badaniu *ASCEND* zabroniona była inna terapia eksperymentalna w leczeniu IPF, w uzasadnionych przypadkach dopuszczano jednak stosowanie określonych dodatkowych leków, o ile dotyczyły one innego wskazania i nie posiadały alternatywy terapeutycznej.

Głównym punktem końcowym badania była ocena zmian należnej FVC po 52 tygodniach leczenia. Dodatkowo oceniano śmiertelność ogółem, śmiertelność z powodu IPF, zmianę dystansu pokonywanego w trakcie 6MWT, przeżycie wolne od progresji (PFS), nasilenie duszności wg kwestionariusza UCSDQ oraz zdarzenia niepożądane.

### **SP2 (Azuma 2005)**

Badanie *SP2 (Azuma 2005)* zaprojektowano jako wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której porównano efektywność kliniczną PIR w dawce 1800 mg/dobę względem PLC u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym IPF. Randomizacja przeprowadzona była zmodyfikowaną metodą permutowanych bloków (wielkość każdego bloku – 6). Nie podano informacji o metodzie zaślepienia. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono na 4/5 pkt. w skali Jadad (nie przyznano 1 pkt. z powodu braku opisu metody podwójnego zaślepienia).

Populację docelową stanowili pacjenci rasy azjatyckiej w wieku 20-75 lat z idiopatycznym włóknieniem płuc, u których w okresie 1 miesiąca przed włączeniem  $Pa_{O_2}$  w czasie spoczynku wynosiło  $\geq 70$  mmHg, a  $Sp_{O_2}$  podczas wysiłku było  $< 90\%$ . Średnia wieku chorych wynosiła 64,0 oraz 64,3 lata odpowiednio w grupie PIR i PLC. Łącznie w badaniu wzięło udział 107 pacjentów: 72 w ramieniu PIR oraz 35 w PLC. Dzięki zastosowaniu poprawnej metody randomizacji oceniane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów.

Przez pierwsze 2 dni trwania badania chorzy otrzymywali PIR doustnie trzy razy na dobę po 200 mg, przez kolejne 2 dni PIR doustnie trzy razy na dobę po 400 mg, przez następne 3 dni PIR doustnie trzy razy na dobę po 600 mg. Całkowita dobową dawką leku wyniosła 1800 mg i była stosowana do końca przebiegu badania. Dodatkowo dozwolone było stosowanie prednizonu w dawce 10 mg/dl lub niższej, a zabronione podawanie cyklofosfamidu, azatiopryny, metotreksatu, d-penicylaminy, kolchicyny, erytromycyny, interferonów, N-acetylocysteiny, cyklosporyny, takrolimusu lub leków eksperymentalnych w terapii IPF. Wszyscy chorzy otrzymywali terapię przez co najmniej 9 miesięcy, przy czym badanie zostało zakończone po 6 miesiącach na podstawie decyzji komitetu monitorującego

bezpieczeństwo przebiegu próby (chorzy kontynuowali jednak terapię, z uwagi na czas wymagany do zebrania i analizy danych); w publikacji *Azuma 2005* przedstawiono wyniki dla obu punktów czasowych, ale jako nadrzędne uznano dane z okresu 9 miesięcy (36 tygodni) obserwacji, który w największym stopniu odpowiadał zaplanowanemu okresowi trwania badania (12 miesięcy).

Głównym punktem końcowym badania *SP2* była ocena zmian najniższej saturacji ( $Sp_{O_2}$ ) podczas 6-minutowego testu ćwiczeń (6MET, z ang. *6-minutes exercise test*). Dodatkowo oceniano zmianę morfologii płuc w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, pojemności życiowej płuc (VC, z ang. *vital capacity*), całkowitej pojemności płuc (TLC, z ang. *total vital capacity*), należnej  $DL_{CO}$ , ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej ( $Pa_{O_2}$ ), a także częstość występowania ostrych zaostrzeń IPF, jakość życia oraz zdarzenia niepożądane.

### ***SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)***

Badanie *SP3 (Taniguchi 2010)* zaprojektowano jako wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której porównano efektywność kliniczną PIR w dawce 1800 mg/dobę ( $PIR_{1800}$ ) i w dawce 1200 mg/dobę ( $PIR_{1200}$ ), względem PLC u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym IPF. Randomizacja w sekwencji 2:1:2, przeprowadzona była zmodyfikowaną metodą minimalizacji, modyfikacja polegała na zastosowaniu dodatkowo stratyfikacji poprzez losowe przypisanie do grupy, oparte na tendencyjnym rzucie monetą (celem zbalansowania wyjściowego  $Pa_{O_2}$ ). Podwójne zaślepienie uzyskano za pomocą tabletek placebo dopasowanych do pirfenidonu pod względem cech fizycznych. W publikacji przedstawiono poprawny opis przyczyn utraty z badania. Wiarygodność badania oceniono na 5/5 pkt. w skali Jadad. Ze względu na fakt, iż dawka 1200 mg/dobę pirfenidonu nie odpowiadała zalecanemu dawkowaniu leku u chorych rasy azjatyckiej, nie przedstawiono danych na jej temat.

Populację docelową stanowili pacjenci rasy azjatyckiej w wieku 20-75 lat z idiopatycznym włóknieniem płuc, z różnicą pomiędzy  $Sp_{O_2}$  spoczynkowym a najniższą wartością  $Sp_{O_2}$  podczas 6MWT wynoszącą  $\geq 5\%$  i najniższą saturacją podczas testu 6MET wynoszącą  $\geq 85\%$ . Średnia wieku chorych wynosiła 65,4 oraz 64,7 lata odpowiednio w grupie  $PIR_{1800}$  i PLC. Łącznie w badaniu wzięło udział 275 pacjentów: 108 w ramieniu  $PIR_{1800}$ , 55 w ramieniu  $PIR_{1200}$  (grupa nieuwzględniona w raporcie) oraz 104 w PLC. Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do ramion badania były zbliżone, co zapewniło równomierny rozkład czynników zakłócających.

Przez pierwsze 2 tygodnie trwania badania chorzy otrzymywali pirfenidon doustnie, trzy razy na dobę w całkowitej dawce 600 mg, przez kolejne 2 tygodnie PIR doustnie trzy razy na dobę w całkowitej dawce 1200 mg, a przez następne 48 tygodni PIR doustnie trzy razy na dobę w całkowitej dawce 1800

mg. W trakcie terapii dozwolone było stosowanie kortykosteroidów (ekwiwalent prednizonu) w dawce 10 mg/dl lub niższej. Natomiast zabroniona była terapia immunosupresyjna (w tym azatiopryna, cyklofosfamid, d-penicylamina, metotrekstat, cyklosporyna, takrolimus, interferony) oraz stosowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w terapii IPF.

Głównym punktem końcowym badania była ocena zmian VC po 52 tygodniach leczenia. Ponadto oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), najniższą saturację podczas 6MET, całkowitą pojemność płuc (TLC), należną DL<sub>CO</sub>, ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>), odsetek chorych z ostrym zaostrzeniem IPF, objawy choroby oraz zdarzenia niepożądane.

W dodatkowej publikacji *Taniguchi 2011* przedstawiono analizę *post-hoc*, w ramach której zastosowano 5-procentowe kryterium zmian VC (zamiast kryterium 10-procentowego, jak w głównej analizie). Na tej podstawie wyróżniono chorych z poprawą ( $\geq 5\%$ ), brakiem zmian (zmiana  $\pm 5\%$ ) lub pogorszeniem VC ( $\geq 5\%$ ). W publikacji *Azuma 2011* przedstawiono wyniki analiz w określonych podgrupach chorych w celu zidentyfikowania subpopulacji uzyskującej największe korzyści z leczenia pirfenidonem.

#### 1.5.1.1. Charakterystyka wydłużonych faz badań RCT

##### **RECAP (PIPF-012, publikacja Costabel 2014)**

Badanie *RECAP* było prospektywną próbą kohortową, mającą na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długoterminowej terapii pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę stosowanej w ramach otwartej wydłużonej fazy leczenia (OLE, *open label extension*) u chorych, którzy ukończyli zaplanowany okres leczenia i obserwacji w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY*. Rekrutację do badania przeprowadzono pomiędzy 2 września a 10 listopada 2008 r., w wyniku której włączono 603 chorych, w tym 329 (55%) otrzymujących pirfenidon w dawkach 1197 mg/dobę lub 2403 mg/dobę i 274 (45%) placebo w ramach badań RCT (*Costabel 2014*). [REDACTED]

[REDACTED]. Po-  
cząwszy od 2014 r. w badaniu *RECAP* mogli brać udział również chorzy, którzy ukończyli badanie *ASCEND*, jednak jak dotąd nie opublikowano danych na ich temat.

Zaznaczyć należy, że w odnalezionej w wyniku wyszukiwania (do 1 października 2015 r.) publikacji *Costabel 2014* opisano jedynie część (29,6%) populacji badania *RECAP*, która otrzymywała placebo w badaniach *CAPACITY* i odznaczała się należnymi wartościami FVC i DL<sub>CO</sub> odpowiadającymi pierwot-



nym kryteriom włączenia do badań RCT. Analiza tych chorych dotyczy zatem okresu stosowania pirfenidonu wyłącznie w ramach wydłużonego etapu leczenia (60 tygodni) i nie dostarcza wnioskowania o długoterminowej efektywności klinicznej leku. Mając ten fakt na uwadze, niniejszy raport poszerzono o dostarczone przez Zamawiającego dane dotyczące zmian FVC i śmiertelności w okresie obserwacji do 7 lat u 345 chorych leczonych pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę w trakcie badań *RECAP* i *CAPACITY* (w tym pacjenci, u których przerwano leczenie z jakiegokolwiek powodu).

Charakterystykę badania *RECAP* – populacji ogółem i podgrupy chorych opisanej w publikacji *Costabel 2014* zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka otwartej wydłużonej fazy (OLE) badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*<sup>^</sup>.

<i>RECAP (PIPF-002, publikacja Costabel 2014)</i>	
<b>Cel badania</b>	Ocena długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pirfenidonu
<b>Rodzaj badania</b>	Długoterminowe, wieloośrodkowe (103 ośrodki), badanie kohortowe bez grupy kontrolnej – otwarta wydłużona faza (OLE) badań <i>CAPACITY 1</i> i <i>CAPACITY 2</i> <sup>^</sup>
<b>Przebieg chorych</b>	W analizie uwzględniono 178 (29,5%) chorych z 603 stanowiących populację ogółem; spośród nich w okresie 60 tygodni leczenie przerwało 30/178 (16,9%) chorych; nie podano informacji o chorych utraconych z obserwacji
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>Pirfenidon</b> 2403 mg/dobę, doustnie z jedzeniem, (w 3 równych dawkach), po 2 tygodniach dostosowywania dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>dotychczasowe leczenie:</b> kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, acetylocysteina (w razie potrzeby w opinii badacza)</li> </ul>
<b>Kryteria selekcji chorych</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ukończenie okresu obserwacji w badaniach <i>CAPACITY 1</i>, <i>CAPACITY 2</i><sup>^</sup>, przyjęcie <math>\geq 80\%</math> zaplanowanej liczby dawek pirfenidonu 1197 lub 2403 mg/dobę (lub placebo)</li> </ul> <p><b>Oceniana podgrup chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %FVC <math>\geq 50\%</math> i %DL<sub>CO</sub> <math>\geq 35\%^{^^}</math></li> <li>▪ %FVC lub %DL<sub>CO</sub> <math>\leq 90\%^{^^}</math></li> <li>▪ chorzy włączeni do grup placebo badań <i>CAPACITY</i></li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ istotne klinicznie pogorszenie stanu chorego w trakcie badań <i>CAPACITY</i>, wykluczające w ocenie badacza możliwość dalszego udziału w fazie OLE</li> <li>▪ trwałe przerwanie leczenia w trakcie badań <i>CAPACITY</i></li> <li>▪ uczestnictwo w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w okresie pomiędzy zakończeniem badań <i>CAPACITY</i> a rozpoczęciem próby <i>RECAP</i></li> </ul>
<b>Okres obserwacji</b>	<p><b>Populacja ogółem</b> ( [redacted] ): </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okres leczenia pirfenidonem wyłącznie w fazie OLE: mediana: [redacted]</li> <li>▪ całkowity okres leczenia pirfenidonem (od randomizacji w badaniach RCT do daty odcięcia danych w fazie OLE: [redacted])</li> </ul> <p><b>Oceniana podgrupa chorych</b> (odcięcie danych: 14.04.2010 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okres obserwacji: <math>\geq 60</math> tygodni</li> </ul>
<b>Liczba chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Populacja ogółem:</b> N = 603<sup>###</sup> (wyłącznie chorzy z badań <i>CAPACITY</i>) (ostatnie odcięcie danych: 08.2013 r.)</li> <li>▪ <b>Oceniana podgrupa chorych:</b> N = 178/603 (29,5%)</li> </ul>
<b>Sponsor</b>	InterMune, Inc.



**RECAP (PIPF-002, publikacja Costabel 2014)**

Wyjściowa charakterystyka osób badanych	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Mediana %FVC (zakres) [%]	Mediana %DL <sub>CO</sub> (zakres) [%]	Mediana okresu czasu od diagnozy IPF (zakres) [lata]
	178	69,0 (42,83)	127 (71,3)	172 (96,6)	73,4 (51,1-122,3)	46,1 (35,1-81,0)	2,52 (1,5-5,7)

<sup>^</sup> od 2014 roku również badania ASCEND (źródło: Cottin 2015); jak dotąd nie opublikowano wyników dotyczących chorych włączonych do fazy OLE z badania ASCEND;

<sup>^^</sup> kryteria włączenia zastosowane pierwotnie w badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2;

# nieopublikowane dane dostarczone przez Zamawiającego (InterMune 2014);

### w tym 329 (55%) chorych leczonych wcześniej pirfenidonem w dawkach 1197 lub 2403 mg/dobę i 274 (45%) otrzymujących placebo.

Ocenianą podgrupę chorych stanowili w większości mężczyźni (71,3%), rasy białej (96,6%), średnio w wieku 69 lat – ogółem ich wyjściowa charakterystyka była zbliżona do charakterystyk uczestników badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2, z wyjątkiem znamiennej statystycznie dłuższego czasu trwania choroby, którego mediana wynosiła odpowiednio 2,52 roku (N = 178) vs 0,82 roku u chorych w grupach pirfenidonu 2403 mg/dobę (N = 345), 0,90 roku w grupach placebo (N = 347) badań RCT.

**Badanie Valeyre 2014**

W publikacji Valeyre 2014 przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa terapii pirfenidonem na podstawie danych z badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2, otwartej wydłużonej fazy (OLE) tych badań RECAP, oraz badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej PIPF-002 (nieopublikowanego w pełnym tekście). Przedstawiono wyniki dla łącznej populacji 789 chorych, z okresu obserwacji do momentu odcięcia danych 29 kwietnia 2011 roku; mediana okresu leczenia pirfenidonem wyniosła 2,6 (zakres: 0,02-7,7) roku, a całkowity okres ekspozycji 2059 pacjento-lat.

W analizie uwzględniono 432/789 (54,8%) chorych leczonych pirfenidonem w dawkach 1197 lub 2403 mg/dobę w badaniach CAPACITY 1 lub CAPACITY 2, 274/789 (34,7%) chorych leczonych pirfenidonem w dawce 2430 mg/dobę w badaniu RECAP, którzy w trakcie obu prób CAPACITY otrzymywali placebo, oraz 83/789 (10,5%) chorych otrzymujących pirfenidon w ramach programu *compassionate use* w badaniu PIPF-002. Należy zaznaczyć, że w ostatnim z badań chorzy włączeni przed zmianą protokołu 15 września 2005 r. otrzymywali pirfenidon w dawce zależnej od masy ciała (40 mg/kg/dobę), która nie odpowiadała zalecanemu obecnie schematowi stosowania leku. Szczegóły dotyczące populacji chorych opisanych w publikacji Valeyre 2014 zawiera poniższa tabela.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa pirfenidonu dla populacji chorych opisanych w publikacji Valeyre 2014, poszerzoną o pacjentów, którzy ukończyli badanie ASCEND ( ) (dane na ten temat zamieszczono w nieopublikowanym dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego: ISU 2014).

Tabela 6. Charakterystyka populacji chorych ocenianej w badaniu Valeyre 2014.

CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP, PIPF-002 <sup>#</sup> (publikacja Valeyre 2014)		Populacja ogółem (N = 789)
<b>Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych</b>		
Mediana wieku (zakres) [lata]		68,0 (42-88)
Liczba mężczyzn (%)		566 (71,7%)
Rasa biała, n (%)		761 (96,5%)
Mediana %FVC (zakres) [%]		71,6 (22-127)
%FVC < 50%, n (%)		42 (5,4%)
Mediana %DL <sub>CO</sub> (zakres) [%]		43,9 (10-108)
%DL <sub>CO</sub> < 35%, n (%)		159 (20,4%)
Suplementacja tlenem, n (%)		149 (18,9%)
Włóknienie płuc, n (%)	idiopatyczne wtórne	787 (99,7%) 2 (0,3%) <sup>^</sup>
Mediana okresu trwania IPF <sup>##</sup> (zakres) [lata]		1,9 (> 0 do 10)
<b>Ekspozycja na leczenie pirfenidonem</b>		
Okres trwania leczenia	średnia (SD)	135,7 (74,3) tyg.
	mediana (zakres)	133,4 (1-400) tyg./ 2,6 (0,02*-7,7) roku
	> 0 do < 18 tyg.	51* (6,5%)
	18 do < 54 tyg.	90* (11,4%)
	54 do < 150 tyg.	344* (43,6%)
	≥ 150 tyg.	304* (38,5%)
Okres ekspozycji [pacjento-lata]		2059
Dawka pirfenidonu <sup>^^</sup> [mg/dobę]	średnia (SD)	2015 (527)
	mediana (zakres)	2257 (25-3600)
	> 0 do ≤ 1400	119* (15,1%)
	> 1400 do ≤ 2200	220* (27,9%)
	> 2200 do ≤ 2600	431* (54,6%)
	> 2600	18* (2,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# nieopublikowane badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej, w którym pirfenidon podawano w ramach programu *compassionate use* (NCT00080223); według informacji zamieszczonych w bazie clinicaltrials.gov badanie ma status nieznanego (ang. *unknown*), z uwagi na nieaktualne informacje (data włączenia do bazy danych: 24.03.2004 r., ostatnia aktualizacja danych: 05.06.2015 r.);

## okres trwania choroby oceniano do momentu podania pierwszej dawki leku w danym badaniu klinicznym;

<sup>^</sup> chorzy uczestniczący w badaniu PIPF-002;

<sup>^^</sup> obliczona dla okresu leczenia z wyłączeniem 2-tygodniowego etapu dostosowywania dawki.

## 1.5.2. Ocena homogeniczności badań RCT

### 1.5.2.1. Metodyka

Wszystkie odnalezione badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem. Jakość metodyczna prób była wysoka (4-5 pkt. w skali Jadad). Przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody zaślepienia (badanie SP2, CAPACITY 1 i CAPACITY 2) – szczegóły, patrz Tabela 8.

Większość badań przeprowadzono w populacjach o dużej liczebności (> 200 pacjentów), w których okres obserwacji wynosił 52 (ASCEND, SP3) lub 72 tygodnie (CAPACITY 1, CAPACITY 2, przy czym w obu próbach raportowano również wyniki z 52. tygodnia). Jedynie badanie SP2 włączało tylko 107 pacjentów, a obserwacja trwała 36 tygodni (9 miesięcy). Dodatkowo w badaniach CAPACITY przedstawiono dane z okresu obserwacji do 120 tygodni (dokumenty dostarczone przez Zamawiającego). W badaniach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT, z ang. *intention to treat*), podczas gdy w pozostałych badaniach estymacji dokonywano w obrębie chorych poddanych randomizacji, którzy nie naruszyli kryteriów włączenia (SP2) lub rozpoczęli leczenie i mieli dostępne dane z okresu obserwacji (SP3) (populacja FAS, z ang. *full analysis set*); z kolei ocenę bezpieczeństwa (w SP2, SP3) wykonywano w odpowiednio zdefiniowanych populacjach chorych (szczegóły na ten temat zawiera Tabela 7). We wszystkich badaniach testowano hipotezę wyższości (*superiority*) pirfenidonu nad placebo.

Mając na względzie charakterystykę badań w zakresie poprawności przyjętej metody randomizacji i zaślepienia oraz przeprowadzonego rodzaju analizy wyników, włączone do PS randomizowane próby kliniczne (ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2, SP3) należy uznać za zbliżone. Ocenę homogeniczności badań w zakresie przyjętej metodyki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie metodyki; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Faza badania	Klasyfikacja AOTMIIT/Ocena Jadad	Testowana hipoteza	Okres obserwacji	Liczebność grup (PIR vs PLC)	Rodzaj analizy	Sponsor
ASCEND	III	IIA/ 5/5 (R2; B2; W1)	<i>superiority</i>	52 tyg.	278 vs 277	ocena skuteczności i bezpieczeństwa: ITT <sup>^</sup>	Intermune
CAPACITY 1	III	IIA/ 4/5 (R2; B1; W1)	<i>superiority</i>	72 tyg. <sup>^^</sup>	171 vs 173	ocena skuteczności i bezpieczeństwa: ITT <sup>^</sup>	Intermune (Brisbane, USA)
CAPACITY 2	III	4/5 (R2; B1; W1)	<i>superiority</i>	72 tyg. <sup>^^</sup>	87 <sup>#</sup> vs 174 <sup>#</sup> vs 174 <sup>#</sup>	ocena skuteczności i bezpieczeństwa: ITT <sup>^</sup>	Intermune (Brisbane, USA)
SP2	II	IIA/ 4/5 (R2; B1; W1)	<i>superiority</i>	36 tyg.	72 vs 35	ocena skuteczności: FAS <sup>##</sup> , 6MET <sup>###</sup> ; ocena bezpieczeństwa – pop. włączona do badania	Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan
SP3	III	5/5 (R2; B1; W1)	<i>superiority</i>	52 tyg.	108 <sup>\$</sup> vs 55 <sup>\$</sup> vs 104 <sup>\$</sup>	ocena skuteczności: FAS <sup>\$</sup> ; ocena bezpieczeństwa – pop. oceny bezpieczeństwa <sup>\$\$\$</sup>	granty Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare i Japanese Respiratory Society

<sup>^</sup> populacja ITT (ang. *intention to treat*) – chorzy poddani randomizacji.

<sup>^^</sup> raportowane także wyniki dla 52. tygodnia, a także dane dla 84. i 120. tygodnia obserwacji (nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego);

<sup>#</sup> PIR 1197 mg/dobę (grupa nieuwzględniona w raporcie) vs PIR 2403 mg/dobę vs PLC;

<sup>###</sup> populacja uwzględniona w głównej analizie skuteczności klinicznej (ang. *full analysis set*) – chorzy poddani randomizacji, bez naruszenia kryteriów włączenia;

### podgrupa chorych, którzy ukończyli wyjściowy test 6-minutowych ćwiczeń bez wystąpienia najniższej Sp<sub>O2</sub> < 80%

§ PIR 1800 mg/dobę vs PIR 1200 mg/dobę (grupa nieuwzględniona w raporcie) vs PLC;

\$\$ populacja uwzględniona w głównej analizie skuteczności klinicznej (ang. *full analysis set*) – chorzy poddani randomizacji, którzy rozpoczęli leczenie i mieli dostępne dane z okresu obserwacji;

\$\$\$ nie podano definicji populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa; wiadomo jedynie, że ocenę tą przeprowadzono dla 109 chorych w grupie PIR<sub>2403</sub> i 107 w grupie PLC.

Tabela 8. Ocena jakości badań RCT wg skali Jadad; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
ASCEND	Tak	blokowa, za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych	Tak, podwójne	tabletki placebo dopasowane do pirfenidonu pod względem wyglądu, dostarczane w identycznie oznakowanych opakowaniach	Tak
CAPACITY 1	Tak	blokowa (po 4 chorych), w stosunku 1:1, za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych <sup>§</sup> ; czynniki stratyfikacji: region geograficzny	Tak, podwójne <sup>\$\$</sup>	brak	Tak
CAPACITY 2	Tak	blokowa (po 5 chorych), w stosunku 2:1:2 <sup>#</sup> , za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych <sup>§</sup> ; czynniki stratyfikacji: region geograficzny	Tak, podwójne <sup>\$\$</sup>	brak	Tak
SP2	Tak	blokowa (po 6 chorych), w stosunku 2:1 (PIR:PLC)	Tak, podwójne	brak	Tak
SP3	Tak	w stosunku 2:1:2 <sup>^</sup> , za pomocą zmodyfikowanej metody minimalizacji <sup>^^</sup>	Tak, podwójne	tabletki placebo dopasowane do pirfenidonu pod względem cech fizycznych	Tak

§ randomizacja przeprowadzona przez niezależnego statystyka, którego jedynym zadaniem było przydzielenie kodu randomizacyjnego; \$\$ wiadomo jedynie, że pacjenci, jaki i badacze i personel medyczny nie wiedzieli o tym jaka interwencja jest stosowana (do momentu ostatecznego zamknięcia bazy danych);

# PIR 2403 mg/dzień vs PIR 1197 mg/dzień (grupa nieuwzględniona w raporcie) vs PLC;

^ PIR 1800 mg/dzień vs PIR 1200 mg/dzień (grupa nieuwzględniona w raporcie) vs PLC;

^^ modyfikacja polegała na rzucie monetą w celu zbalansowania wyjściowej Sp<sub>O2</sub> pomiędzy grupami.

Autorzy włączonych badań w sposób szczegółowy przedstawili opis przepływu chorych. Odsetki chorych, którzy ukończyli zaplanowany okres obserwacji były duże i w zależności od grupy i badania wynosiły od 63% do 95%. Do przyczyn wycofania chorych z obserwacji, wymienianych w każdym z badań, należały między innymi zdarzenia niepożądane (odnotowywane u około 2-16% chorych). Jedynie w badaniu ASCEND z obserwacji utracono około 0,5% chorych łącznie w obu grupach, podczas gdy w pozostałych badaniach nie odnotowano żadnego takiego przypadku (0%) (Tabela 9).

Tabela 9. Przyczyny wycofania chorych z badań RCT; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Grupa	Randomizacja	Leczenie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)					Ukończenie badania, n (%)
				ogółem	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
ASCEND	PIR	278	bd.	17 (6,1*)	6 (2,2*)	4 (1,4*)	2 (0,7*)	5 (1,8)*	261 (93,9)

Badanie	Grupa	Ran- domi- zacja	Lecze- nie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)					Ukończenie badania, n (%)
				ogółem	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
	PLC	277	bd.	16 (5,8*)	7 (2,5*)	3 (1,1*)	1 (0,4*)	5 (1,8)*	261 (94,2)
CAPACI- TY 1	PIR	171	bd.	13 (7,6*) <sup>#</sup>	5 (2,9*)	6 (3,5*)	0 (0)	2 (1,2)*	158 (92,4*)
	PLC	173	bd.	9 (5,2*) <sup>#</sup>	4 (2,3*)	5 (2,9*)	0 (0)	0 (0)	164 (94,8*)
CAPACI- TY 2	PIR <sub>2403</sub>	174	bd.	13 (7,5*) <sup>#</sup>	8 (4,6*)	4 (2,3*)	0 (0)	1 (0,6*)	161 (92,5*)
	PLC	174	bd.	8 (4,6*) <sup>#</sup>	3 (1,7*)	5 (2,9*)	0 (0)	0 (0)	166 (95,4*)
SP3	PIR <sub>1800</sub>	110	bd. <sup>^</sup>	40/108 (37,0*)	15/108 (13,8*)	0/108 (0)	0/108 (0)	25/108 (23,1)*	68/108 (63,0)
	PLC	109	bd. <sup>^</sup>	31/104 (29,8*)	7/104 (6,7*)	0/104 (0)	0/104 (0)	24/104 (21,2)*	73/104 (70,2)

# z wyjątkiem zgonów i przypadków przeszczepienia płuc;

<sup>^</sup> wiadomo, że spośród chorych poddanych randomizacji do grupy PIR<sub>2403</sub> i PLC, odpowiednio 2 i 5 nie otrzymało leczenia lub miało niedostępne dane dotyczące okresu obserwacji (chorzy wykluczeni z głównej analizy skuteczności klinicznej).

Tabela 10. Przyczyny przerwania leczenia w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Grupa	Ran- domi- zacja	Lecze- nie, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)					Ukończenie leczenia, n (%)
				ogółem	AEs	decyzja pacjenta	zgon	inne	
ASCEND	PIR	278	bd.	55 (19,8*)	35 (12,6*)	9 (3,2*)	4 (1,4*)	7 (2,5*)*	223 (80,2*)
	PLC	277	bd.	39 (14,1*)	24 (8,7*)	7 (2,5*)	5 (1,8*)	3 (1,1*)*	238 (85,9*)
CAPACI- TY 1	PIR	171	bd.	34 (19,9*)	24 (14,0*)	3 (1,8*)	1 (0,6*)	6 (3,5)*	137 (80,1)*
	PLC	173	bd.	31 (17,9*)	14 (8,1*)	3 (1,7*)	11 (6,4*)	3 (1,7*)	142 (82,1)*
CAPACI- TY 2	PIR <sub>2403</sub>	174	bd.	38 (21,8*)	21 (12,1*)	5 (2,9*)	5 (2,9*)	7 (4,0)*	136 (78,2)*
	PLC	174	bd.	31 (17,8*)	14 (8,0*)	4 (2,3*)	9 (5,2*)	4 (2,3*)	143 (82,2)*
SP2	PIR	73	bd.	16 (21,9)*	11 (15,1)	3 (4,1)	0 (0)	2 (2,7)*	57 (78,1)*
	PLC	36	bd.	8 (22,2)*	2 (5,6)	0 (0)	0 (0)	6 (16,7)*	30 (83,3)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.5.2.2. Populacja

We wszystkich badaniach włączano chorych z potwierdzonym idiopatycznym włóknieniem płuc, rasy białej w ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 oraz rasy azjatyckiej w SP2, SP3.

Badania ASCEND i CAPACITY były spójne w zakresie kryteriów włączenia odnośnie wieku pacjentów, który musiał wynosić 40-80 lat, oraz zaawansowania IPF – u chorych wymagano:

- wartości należnej FVC – 50-90% (ASCEND) i  $\geq 50\%$  (CAPACITY 1 i CAPACITY 2, przy czym włączenie chorych z  $\%FVC > 90\%$  dopuszczano pod warunkiem występowania u nich  $\%DL_{CO} \leq 90\%$ );

- wartości należnej  $DL_{CO}$  – 30-90% (ASCEND) i  $\geq 35\%$  (CAPACITY 1 i CAPACITY 2, przy czym włączenie chorych z  $\%DL_{CO} > 90\%$  dopuszczano pod warunkiem występowania u nich  $\%FVC \leq 90\%$ );
- dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu  $\geq 150$  m.

Należy zaznaczyć, że powyższe kryteria były zgodne z definicją choroby łagodnej do umiarkowanej stosowanej powszechnie w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów rasy białej ( $\%FVC \geq 50-55\%$ ,  $\%DL_{CO} \geq 35-40\%$ ; Kolb 20145).

Natomiast w badaniach SP2 i SP3 zastosowano odmienne w stosunku do powyższych kryteria selekcji odnośnie wieku chorych (20-75 lat) oraz zaawansowania IPF, ocenianego według japońskich wytycznych na podstawie ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej ( $Pa_{O_2}$ ) i najniższej saturacji ( $Sp_{O_2}$ ) podczas wysiłku, na tej podstawie włączano chorych z:

- najniższą  $Sp_{O_2}$  podczas 6MET  $\leq 90\%$  i spoczynkowym  $Pa_{O_2} \geq 70$  mmHg (SP2), oraz z najniższą  $Sp_{O_2}$  podczas 6MET  $\geq 85\%$  i co najmniej 5% różnicą pomiędzy spoczynkowym  $Sp_{O_2}$  a najniższą wartością tego parametru podczas 6MET (SP3).

Tabela 11. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie kryteriów selekcji chorych podlegających rekrutacji do badania; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Jednostka chorobowa</b>		
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowane IPF na podstawie badania HRCT i biopsji (potwierdzone centralnie) w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy i <math>\leq 48</math> miesięcy przed badaniem;</li> <li>• objawy kliniczne choroby występujące <math>\geq 12</math> miesięcy, brak złagodzenia objawów w okresie 12 miesięcy przed badaniem w ocenie badacza;</li> <li>• <math>\%FVC</math> 50-90% (potwierdzone centralnie);</li> <li>• zmiana FVC (w ml) po vs przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>&lt; 10\%</math> w pomiarze wykonanym w momencie skryningu w porównaniu z 1. dniem badania;</li> <li>• zmiany zwłóknieniowe (typu plastra miodu, siatkowate) większe od zakresu rozedmy płuc w badaniu HRCT;</li> <li>• brak objawów wskazujących na diagnozę inną niż IPF</li> <li>• <math>\%DL_{CO}</math> 30-90% (potwierdzone centralnie);</li> <li>• stosunek FEV1/FVC <math>\geq 0,80</math> (potwierdzone centralnie);</li> <li>• dystans pokonywany w 6 MWT <math>\geq 150</math> m.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne klinicznie pogorszenie objawów IPF pomiędzy skryningiem a 1. dniem badania, w ocenie badacza</li> <li>• astma lub POChP w wywiadzie;</li> <li>• potwierdzona choroba tkanki łącznej, w tym m.in. sklerodermia, zapalenie wielomięśniowe/skórnomięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• zwiększenie FEV1 i/lub FVC o <math>\geq 12\%</math> i 200 ml po vs przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w momencie skryningu (potwierdzone centralnie);</li> <li>• kliniczne objawy aktywnego zakażenia, w tym m.in. zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, zatok, zakażenia dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej;</li> <li>• planowane przeszczepienie płuca w okresie 1 roku po randomizacji lub oczekiwanie na przeszczep płuca w momencie randomizacji (wyłącznie w przypadku chorych z USA);</li> <li>• potwierdzone pogorszenie objawów objawy śródmiąższowej choroby płuc, z powodu m.in. promieniowania, sarkoidozy, alergicznego zapalenie pęcherzyków płucnych, zarostowego zapalenie oskrzeli-ków, organizującego się zapalenie płuc, zakażenia HIV, wirusowego zapalenie wątroby, raka;</li> <li>• istotna klinicznie ekspozycja na środowiskowe czynniki ryzyka wystąpienia IPF, w tym m.in. narkotyki, azbest, beryl, promieniowanie, kontakt z ptactwem</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>domowym;</li> <li>• poważne (<i>severe</i>) upośledzenie czynności wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby w wywiadzie, schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializ w wywiadzie;</li> <li>• niestabilna lub pogarszająca się choroba serca lub płuc (inna niż IPF) w okresie wcześniejszych 6 miesięcy, w tym m.in. niestabilna dusznica bolesna lub zawał serca, zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, niekontrolowana arytmia, astma lub pogorszenie POChP;</li> <li>• jakiegokolwiek nowotwór złośliwy mogący być przyczyną istotnej niesprawności lub wymagający leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego w okresie najbliższych 2 lat (z wyjątkiem mniejszych zabiegów w przypadku raków miejscowych, np. rak podstawnomórkowy);</li> <li>• jakiegokolwiek stan kliniczny, który w ocenie badacza, mógłby się pogorszyć z uwagi na znane zdarzenia niepożądane terapii pirfenidone, lub stan mogący spowodować śmierć chorego w okresie najbliższych 2 lat;</li> <li>• zespół wydłużonego odstępu QT (również w wywiadzie rodzinnym);</li> <li>• odstęp QTcB <math>\leq</math> 500 ms w badaniu EKG w momencie skryningu.</li> </ul>
<p><b>CAPACITY 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowane IPF w czasie ostatnich 48 miesięcy, bez potwierdzonej poprawy w nasileniu objawów choroby w czasie ostatniego roku;</li> <li>• %FVC <math>\geq</math> 50%;</li> <li>• %DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 35%;</li> <li>• %FVC lub %DL<sub>CO</sub> <math>\leq</math> 90%;</li> </ul> <p><b>CAPACITY 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dystans pokonywany w 6MWT <math>\geq</math> 150 m;</li> <li>• chorzy poniżej 50 r.ż., oraz chorzy, u których badanie HRCT nie wykazało IPF, zobowiązani byli do poddania się biopsji, w której możliwe było wykazanie zmian świadczących o śródmiąższowym zapaleniu płuc.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• obturacyjna choroba płuc;</li> <li>• choroby tkanki łącznej;</li> <li>• podejrzenie innej śródmiąższowej choroby płuc;</li> <li>• oczekiwanie na przeszczep płuca.</li> </ul>
<p><b>SP2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączano chorych rasy azjatyckiej;</li> <li>• zdiagnozowane IPF wg międzynarodowych wytycznych;</li> <li>• Pa<sub>O2</sub> <math>\geq</math> 70 mmHg w czasie spoczynku i Sp<sub>O2</sub> <math>\leq</math> 90% podczas wysiłku, w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie nasilenia objawów IPF w okresie 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>• podejrzenie kliniczne idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc innego niż IPF;</li> <li>• współistniejąca rozedma płuc (w badaniu HRCT), nadciśnienie płucne, astma, gruźlica, sarkoidoza, rozstrzenie oskrzeli (poza drogami), aspergiloza lub infekcje dróg oddechowych;</li> <li>• niekontrolowana cukrzyca;</li> <li>• występowanie chorób towarzyszących: nowotworów, ciężkiej niewydolności wątroby, choroby nerek lub serca.</li> </ul>
<p><b>SP3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączano chorych rasy azjatyckiej;</li> <li>• zdiagnozowane IPF wg międzynarodowych kryteriów;</li> <li>• <math>\geq</math> 5% różnica między spoczynkowym Sp<sub>O2</sub> a z najniższą wartością Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET;</li> <li>• najniższa wartość Sp<sub>O2</sub> mierzona w trakcie testu 6MET wynosząca <math>\geq</math> 85%.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie nasilenia objawów choroby w okresie 6 miesięcy przed badaniem</li> <li>• kliniczne cechy idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc innego niż IPF</li> <li>• potwierdzone nadciśnienie płucne, astma, gruźlica, rozstrzeń rozstrzenie oskrzeli, aspergiloza lub inna poważna (<i>severe</i>) infekcja układu oddechowego.</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>		
<p><b>ASCEND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia PIR lub potwierdzona nadwrażliwość na jakiegokolwiek składnik leku;</li> <li>• stosowanie któregokolwiek z następujących leków</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		w okresie 28 dni przed skryningiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>leki cytotoksyczne<sup>^</sup>, immunosupresyjne<sup>^</sup>, modulatory cytokin<sup>^</sup>, antagoniści receptorów<sup>^</sup></li> <li>leki stosowane w terapii IPF, w tym m.in. inhibitory ACE<sup>#</sup>, kolchicina<sup>#</sup>, kortykosteroidy<sup>#</sup>, heparyna, sildenafil<sup>#</sup> (możliwe stosowanie doraźne w przypadku zaburzeń erekcji), warfaryna<sup>#</sup>, inhibitory reduktazy HMG-CoA<sup>#</sup></li> <li>jakiegokolwiek leki eksperymentalne</li> <li>fluwoksamina</li> </ul>
CAPACITY 1 CAPACITY 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>
SP2	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub doustnie prednizonu w dawce &gt; 10 mg/dzień w okresie 3 miesięcy przed badaniem;</li> <li>terapia PIR.</li> </ul>
SP3	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub doustnych kortykosteroidów w dawce &gt; 10 mg/dzień w czasie 3 miesięcy przed badaniem.</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>		
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 40-80 lat;</li> <li>zdolność do zrozumienia zasad protokołu i gotowość ich przestrzegania (w tym reguł dotyczących stosowania dodatkowych leków).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>palenie tytoniu w okresie 3 miesięcy przed skryningiem lub brak gotowości do unikania palenia tytoniu w trakcie badania;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat;</li> <li>ciąża lub laktacja (kobiety w wieku rozrodczym – wymóg wstrzymania się od współżycia, w innym przypadku konieczność stosowania <math>\geq 2</math> wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych (w tym środki doustne i plemnikobójcze) od daty wyrażenia zgody na udział w badaniu do zakończenia badania;</li> <li>stężenie bilirubiny całkowitej &gt; GGN (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), aktywność ALT/AST i ALP (&gt; 2,5 × GGN);</li> <li>klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min. (wg. Cockcroft-Gault).</li> </ul>
CAPACITY 1 CAPACITY 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 40-80 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>
SP2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 25-75 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>spodziewane problemy z przestrzeganiem protokołu lub brak możliwości ich przestrzegania/wyrażenia zgody na udział w badaniu.</li> </ul>
SP3	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 25-75 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano.</li> </ul>

<sup>^</sup> w tym m.in.: azatiopryna, bosentan, ambrysentan, cyklofosfamid, cyklosporyna, etanercept, iloprost, infliksymab, antagoniści leukotrienów, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus, montelukast, sildenafil (stosowany codziennie), tetrathiomolybdate (TM), inhibitory TNF- $\alpha$ , N-acetylocysteina, imatynib, IFN  $\gamma$ -1b, inhibitory kinazy tyrozynowej;

<sup>#</sup> dopuszczano możliwość stosowania leku, ale we wskazaniu innym niż IPF i w sytuacji braku akceptowalnej alternatywy terapeutycznej.

Włączone badania różniły się w zakresie wyjściowych charakterystyk chorych, co wynikało z zastosowania odmiennych klasyfikacji ciężkości IPF w przypadku osób rasy białej w próbach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2, gdzie stosowano w tym celu takie parametry jak należne FVC i DL<sub>CO</sub> oraz dy-



stans pokonywany w teście 6MWT, w porównaniu do osób rasy azjatyckiej w próbach *SP2* i *SP3*, u których ciężkość choroby oceniano w oparciu o ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej.

W badaniach prowadzonych w populacji chorych rasy białej większość stanowili mężczyźni (68-79,9%), a średnia wieku osób badanych wynosiła około 66-68 lat. Należyne FVC wynosiło średnio 67,8-76,2%, a  $DL_{CO}$  zawierało się w zakresie od 43,7% do 47,8%. W teście 6-minutowego marszu chorzy pokonywali średnio od 378,0 do 420,7 m, przy czym tylko w badaniu *CAPACITY 1* wyniki nie przekraczały 400 m. We wszystkich badaniach większą część populacji stanowili byli palacze, których odsetek wynosił 58-66,2%; dodatkowo w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* w momencie włączenia palenie tytoniu deklarowało 5% chorych w poszczególnych grupach, z wyjątkiem ramienia pirfenidonu w próbie *CAPACITY 1*, w którym żaden chory aktualnie nie palił tytoniu (0%).

W przypadku badań *SP2* i *SP3*, włączających chorych rasy azjatyckiej, średnia wieku osób badanych wynosiła około 64-65 lat, a odsetek mężczyzn wynosił odpowiednio 89% i 78%. Ciężkość choroby charakteryzowały średnie należyne wartości FVC wynoszące odpowiednio około 80% i 78%, oraz  $DL_{CO}$  wynoszące ponad 50%, a więc nieco więcej niż w badaniach dotyczących chorych rasy białej. W analizowanych próbach klinicznych nie podano danych o wyjściowym dystansie pokonywanym przez chorych w teście 6MWT, przedstawiono natomiast średnie wartości spoczynkowego  $Pa_{O_2}$ , które wynosiły odpowiednio około 81 i 80 mmHg, oraz najniższego  $Sp_{O_2}$  podczas test 6MET odpowiednio 87% i 89%.

Dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych w badaniach uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej pirfenidonu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji chorych; pirfenidon vs placebo.

Wyjściowa charakterystyka		ASCEND	CAPACITY 1	CAPACITY 2	SP2	SP3
		PIR vs PLC	PIR vs PLC	PIR <sub>2403</sub> vs PLC <sup>^</sup>	PIR vs PLC	PIR <sub>1800</sub> vs PLC <sup>^^</sup>
Liczba chorych		278 vs 277	171 vs 173	174 vs 174	72 vs 35	108 vs 104
Rasa		biała	biała	biała	azjatycka	azjatycka
Średni wiek (SD) [lata]		68,4 (6,7) vs 67,8 (7,3)	66,8 (7,9) vs 67,0 (7,8)	65,7 (8,2) vs 66,3 (7,5)	64,0 (7,1) vs 64,3 (7,6)	65,4 (6,2) vs 64,7 (7,3)
Liczba mężczyzn (%)		222 (79,9%) vs 213 (76,9%)	123 (72%) vs 124 (72%)	118 (68%) vs 128 (74%)	62 (86%) vs 33 (94%)	85 (78,7%) vs 81 (77,9%)
Okres trwania choroby (od postawienia diagnozy), n (%)	< 1 rok	średni okres czasu od momentu rozpoznania choroby (SD) [lata]: 1,7 (1,1) vs 1,7 (1,1)	100 (58%) vs 107 (62%) <sup>#</sup>	83 (48%) vs 81 (47%) <sup>#</sup>	20 (28%) vs 6 (17%)	38 (35,2%) vs 41 (39,4%)
	1-3 lata		bd.	bd.	17 (24%) vs 10 (29%)	29 (26,9%) vs 25 (24,0%)
	≥ 3 lata		bd.	bd.	35 (49%) vs 19 (54%)	41 (38,0%) vs 38 (36,5%)
Status palenia, n (%)	nigdy	bd.	59 (35%) vs 64 (37%)	56 (32%) vs 51 (29%)	8 (11%) vs 2 (6%)	22 (20,4%) vs 21 (20,2%)
	w przeszł.	184 (66,2%) vs 169 (61,0%)	112 (65%) vs 101 (58%)	110 (63%) vs 114 (66%)	57 (79%) vs 30 (86%)	81 (75,0%) vs 70 (67,3%)
	obecnie	bd.	0 (0%) vs 8 (5%)	8 (5%) vs 9 (5%)	7 (10%) vs 3 (9%)	5 (4,6%) vs 13 (12,5%)
Średnia %FVC (SD) [% wartości należnej]		67,8 (11,2) vs 68,6 (10,9)	74,9 (13,2) vs 73,1 (14,2)	74,5 (14,5) vs 76,2 (15,5)	VC: 81,6 (20,3) vs 78,4 (17,2)	VC: 77,3 (16,8) <sup>§</sup> vs 79,1 (17,4)
Średnia %TLC (SD) [% wartości należnej]		bd.	bd.	bd.	78,5 (17,9) vs 73,9 (16,4)	73,2 (16,5) <sup>§</sup> vs 75,2 (15,7) <sup>§§</sup>
Średnie spoczynkowe Pa <sub>O2</sub> (SD) [mmHg]		bd.	bd.	bd.	80,3 (7,7) vs 82,0 (7,6)	79,8 (10,2) <sup>§</sup> vs 81,0 (9,5)
Średnia najniższa Sp <sub>O2</sub> podczas 6MET		bd.	bd.	bd.	87,1% (3,9%) vs 87,1% (4,2%)	89,0% (2,3%) vs 89,0% (2,0%)
Średnia %DL <sub>CO</sub> [% wartości należnej]		43,7 (10,5) vs 44,2 (12,5)	47,8 (9,8) vs 47,4 (9,2)	46,4 (9,5) vs 46,1 (10,2)	57,6 (17,2) vs 57,7 (13,8)	52,1 (16,8) <sup>§</sup> vs 55,2 (18,2) <sup>§§</sup>
Średni dystans uzyskany w 6MWT (SD) [m]		415,0 (98,5) vs 420,7 (98,1)	378,0 (82,2) vs 399,1 (89,7)	411,1 (91,8) vs 410,0 (90,9)	bd.	bd.

Wyjściowa charakterystyka	ASCEND	CAPACITY 1	CAPACITY 2	SP2	SP3
	PIR vs PLC	PIR vs PLC	PIR <sub>2403</sub> vs PLC <sup>^</sup>	PIR vs PLC	PIR <sub>1800</sub> vs PLC <sup>^^</sup>
Biopsja płuc, n (%)	86 (30,9%) vs 79 (28,5%)	94 (55%) vs 94 (54%)	86 (49%) vs 85 (49%)	15 (21%) vs 8 (23%)	26 (24,1%) vs 28 (26,9%)
Suplementacja tlenem, n (%)	78 (28,1%) vs 76 (27,4%)	48 (28%) vs 49 (28%)	29 (17%) vs 25 (14%)	bd.	bd.
Brak wcześniejszego leczenia IPF (w tym doustne GKS), n (%)	bd.	bd.	bd.	62 (86%) vs 30 (86%) <sup>†</sup>	99 (91,7%) vs 98 (94,2%)
Terapia steroidami, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (7,4%) vs 5 (4,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w raporcie nie uwzględniono grupy z pirfenidonem podawanym w dawce 1197 mg/dobę, z powodu dawkowania niezgodnego z zalecanym w *ChPL Esbriet 2015*;

<sup>^^</sup> w raporcie nie uwzględniono grupy z pirfenidonem podawanym w dawce 1200 mg/dobę, z uwagi na zbyt niskie dawkowanie w przypadku osób rasy azjatyckiej; zalecane dawkowanie pirfenidonu u osób rasy azjatyckiej powinno wynosić 1800 mg/dobę, co odpowiada zalecanemu dawkowaniu u osób rasy białej – 2403 mg/dobę (*ChPL Esbriet 2015*);

# dane dotyczą okresu ≤ 1 roku od momentu diagnozy IPF;

\$ dla N = 106;

\$\$ dla N = 103;

† dane dotyczą braku wcześniejszej terapii doustnymi GKS;

GKS glikokortykosteroidy.

### 1.5.2.3. Punkty końcowe

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano dostępność punktów końcowych opisujących: czynność płuc, kontrolę choroby, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa w analizowanych badaniach klinicznych. Zidentyfikowano następujące punkty końcowe:

- spadek natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (%FVC) o  $\geq 10\%$  lub zgon (lub przeszczepienie płuc);
- brak spadku %FVC;
- zmiana %FVC;
- spadek FVC;
- liniowy spadek FVC;
- śmiertelność ogółem;
- śmiertelność związana z IPF;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu (6MWT)
- zmniejszenie dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgon;
- ostre zaostrzenie (ang. *acute exacerbation*) IPF;
- czas do pogorszenia (ang. *worsening*) IPF;
- zmiana nasilenia duszności;
- wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon;
- zmiana pojemności życiowej płuc (VC);
- zmiana całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC);
- zmiana  $DL_{CO}$  wyrażonej jako % wartości należnej (% $DL_{CO}$ );
- zmiana najniższej  $Sp_{O_2}$  podczas testu 6-minutowego marszu (6MWT)/6-minutowych ćwiczeń (6MET);
- ocena morfologii płuc na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT);
- jakość życia;
- zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*) – ogółem, ciężkie (*serious*), prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane (sklasyfikowane jako zaburzenia żołądkowo-jelitowe, układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, skóry i tkanki podskórnej, mięśniowo-szkieletowe, metabolizmu i odżywiania, układu nerwowego, psychiczne, naczyniowe, a także zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zgony oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku i zaburzenia parametrów laboratoryjnych).

W kolejnym etapie oceniono zgodność definicji w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy badaniami.

Poniższa tabela przedstawia występowanie ww. punktów końcowych oraz zgodność definicji w analizowanych badaniach.

Tabela 13. Ocena dostępności i zgodności definicyjnej punktów końcowych w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo.

Punkt końcowy <sup>^</sup>	ASCEND	CAPACITY 1	CAPACITY 2	SP2	SP3
Zmiana FVC	+	+	+	-	-
Spadek %FVC o $\geq$ 10% lub zgon <sup>§</sup>	+	+	+	-	-
Brak spadku %FVC	+	+	+	-	-
Śmiertelność ogółem	+	+	+	+	-
Śmiertelność związana z IPF	+	+	+	-	-
PFS <sup>§§</sup>	+	+	+	-	+
Zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT	+	+	+	-	-
Zmniejszenie dystansu w 6MWT o $\geq$ 50 m lub zgon	+	+	+	-	-
Ostre zaostrzenie IPF	-	-	-	+	+
Czas do pogorszenia IPF	-	+	+	-	-
Zmiana nasilenia duszności <sup>†</sup>	+	+	+	+	+
Wzrost nasilenia duszności o $\geq$ 20 pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon	+	+	+	-	-
Zmiana VC	-	-	-	+	+
Zmiana TLC	-	-	-	+	+
Zmiana %DL <sub>CO</sub>	-	+	+	+	+
Zmiana najniższej Sp <sub>O<sub>2</sub></sub> podczas 6-min. wysiłku <sup>#</sup>	-	+	+	+	+
Ocena morfologii płuc w badaniu HRCT	-	+	-	+	-
Jakość życia	-	-	-	+	+
AEs ogółem	+	+	+	+	+
AEs rodzaje <sup>##</sup>	+	+	+	+	+

<sup>^</sup> kolorem niebieskim oznaczono punkty końcowe o zgodnych definicjach pomiędzy badaniami;

<sup>§</sup> w badaniu ASCEND – spadek %FVC o  $\geq$  10% lub zgon; w badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2 – spadek %FVC o  $\geq$  10 %, zgon lub przeszczerzenie płuc;

- \$\$ w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* – czas do zmniejszenia %FVC o  $\geq 10\%$ , %DL<sub>CO</sub> o  $\geq 15\%$  lub wystąpienia zgonu; w badaniu *ASCEND* – czas do zmniejszenia %FVC o  $\geq 10\%$ , skrócenia dystansu pokonywanego podczas 6MWT o 50 m lub wystąpienia zgonu; w badaniu *SP3* – czas do wystąpienia zmniejszenia %VC o  $\geq 10\%$  lub zgonu;
- † oceniane wg kwestionariusza UCSDQ w badaniach *ASCEND*, *CAPACITY*, wg klasyfikacji Hough-Jones'a w badaniu *SP3*, brak informacji na ten temat w badaniu *SP2*;
- # podczas 6-minutowego marszu (6MWT) w badaniach *ASCEND*, *CAPACITY* lub 6-minutowych ćwiczeń (6MET) w badaniach *SP2* i *SP3*;
- ## możliwe porównanie tylko wybranych AEs.

#### 1.5.2.4. Interwencja i komparator

We wszystkich włączonych badaniach interwencję stanowił pirfenidon podawany doustnie 3 razy w ciągu doby, natomiast komparatorem było placebo, jednak zastosowane schematy leczenia różniły się pomiędzy grupami poszczególnych badań, co wynikało z różnic populacyjnych w próbach *ASCEND* i *CAPACITY*, w porównaniu do prób *SP2* i *SP3*.

W badaniach *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* pirfenidon stosowano w dawce 2403 mg/dobę, po wcześniejszym okresie dostosowania dawkowania, a więc w schemacie odpowiadającym zaleceniom dla chorych rasy białej (*ChPL Esbriet 2015*). W przypadku dodatkowego leczenia, w próbach *CAPACITY* dozwolone było jedynie podawanie krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny w momencie wystąpienia ostrego zaostrzenia choroby, ostrej dekompensacji układu oddechowego lub progresji choroby, podczas gdy w badaniu *ASCEND* chorzy mogli przyjmować inne niż pirfenidon leki stosowane w terapii IPF, pod warunkiem że były one przyjmowane w innym wskazaniu i nie istniała możliwość wdrożenia alternatywnego leczenia.

Natomiast w badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej, *SP2* i *SP3*, pirfenidon podawano w niższej dawce wynoszącej 1800 mg/dobę; uwzględniając jednak znormalizowaną masę ciała dawka ta odpowiadała dawce 2403 mg/dobę w przypadku osób rasy białej. W obu badaniach możliwa była dodatkowa terapia prednizonem w dawce 10 mg/dobę, a zabronione leczenie immunosupresyjne lub przeciwzapalne.

W dwóch badaniach, *CAPACITY 2* i *SP3*, wyróżniono ramiona z innym niż zalecane dawkowaniem pirfenidonu, które nie zostały uwzględnione w raporcie, odpowiednio grupa z dawką 1197 mg/dobę i 1200 mg/dobę pirfenidonu (w odniesieniu do drugiego badania, *SP3*, dawkę uznano za zbyt niską w stosunku do przyjętej za właściwą dla osób rasy azjatyckiej).

Ocenę homogeniczności włączonych badań w zakresie charakterystyki interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie charakterystyki stosowanych interwencji medycznych; pirfenidon vs placebo.

Badanie	Interwencja vs komparator	Dawka początkowa PIR [mg/dobę]	Dawka maksymalna PIR [mg/dobę]	Schemat dawkowania PIR	Leczenie wspomagające
ASCEND	PIR vs PLC	bd.	2403	3 × 801 mg (po 2 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>zabronione:</b> leki eksperymentalne;</li> <li>▪ <b>dozwolone:</b> leki stosowane w terapii IPF, pod warunkiem stosowania ich w innym wskazaniu niż IPF, sytuacji braku innej możliwości</li> </ul>
CAPACITY 1	PIR vs PLC	801	2403	3 × 267 mg <sup>§</sup> → 3 × 801 mg (po 2 tyg.) <sup>§§</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>zabronione:</b> leki dodatkowe;</li> <li>▪ <b>dozwolone:</b> krótkie cykle azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny – jedynie w przypadku ostrego zaostrzenia choroby, ostrej dekompensacji układu oddechowego lub progresji choroby</li> </ul>
CAPACITY 2	PIR vs PLC	801	2403	3 × 267 mg <sup>§</sup> → 3 × 801 mg (po 2 tyg.) <sup>§§</sup>	
SP2	PIR vs PLC	600	1800	3 × 200 mg (2 dni) 3 × 400 mg (2 dni) 3 × 600 mg (3 dni) 3 × 600 mg (do końca badania) <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>zabronione:</b> immunosupresanty lub inne leki przeciwzapalne/przeciwwłóknieniowe (cyklofosamid, azatiopryna, metotreksat, d-penicylamina, kolchicina, erytromycyna, interferony, acetylocysteina, takrolimus), inne leki eksperymentalne w terapii IPF;</li> <li>▪ <b>dozwolone:</b> prednizon ≤ 10 mg/dobę;</li> </ul>
SP3	PIR vs PLC	600	1800	3 × 200 mg (2 tyg.) 3 × 400 mg (2 tyg.) 3 × 600 mg (48 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>zabronione:</b> immunosupresanty (w tym: azatiopryna, cyklofosamid, d-penicylamina, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, interferony), leki eksperymentalne w terapii IPF;</li> <li>▪ <b>dozwolone:</b> prednizon ≤ 10 mg/dobę</li> </ul>

§ dawka była stopniowo zwiększana;

§§ możliwe dostosowanie dawkowania w celu kontroli zdarzeń niepożądanych, w tym zmęczenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji skórnych i zaburzeń testów wątrobowych;

<sup>^</sup> możliwa redukcja dawki u chorych nietolerujących największej dawki 1800 mg/dobę, w celu kontroli zdarzeń niepożądanych ≥ 2. stopnia: zmniejszenie liczby tabletek z 9 do 6/dobę, w sytuacji braku poprawy po 14 dniach – zmniejszenie z 6 do 3 tabletek/dobę, jeśli brak poprawy po 14 dniach – wstrzymanie leczenia i obserwacja chorego przez 14 dni; w przypadku złagodzenia nasilenia (lub ustąpienia) objawów w wyniku redukcji dawki, możliwe było ponowne wprowadzenie maksymalnego dawkowania (9 tabletek po 200 mg/dobę); w przypadku zdarzeń niepożądanych 1. stopnia modyfikacja leczenia zależała od decyzji badacza.

W badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2 oceniane schematy leczenia odznaczały się wysokim odsetkiem chorych przestrzegających zaleceń lekarskich odnośnie dawkowania leku (zdefiniowanym jako

przyjęcie  $\geq 80\%$  zaplanowanej liczby dawek) (ang. *compliance*), wynoszącym 88% łącznie w grupach pirfenidonu i 93% w grupach placebo. Również w badaniu *ASCEND* odnotowano wysoki odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) – 85,3% i 92,4%, odpowiednio w grupie pirfenidonu i kontrolnej (autorzy nie podali definicji *adherence*). Z kolei w badaniu *SP2* po 36 tygodniach okresu obserwacji odsetek adherence wynosił 78% w obu analizowanych grupach.

Tabela 15. Ocena stosowania się chorych do zaleceń lekarskich w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo.

Grupa	ASCEND	CAPACITY	SP2	
	52 tyg.	72 tyg.	24 tyg.	36 tyg.
PIR	237/278 (85,3%)	380/432 (88%) <sup>^</sup>	62/73 (85%)	57/73 (78%)
PLC	256/277 (92,4%)	323/347 (93%)	29/36 (81%)	28/36 (78%)

<sup>^</sup> przedstawiono dane łącznie dla 3 grup pirfenidonu w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (w tym 2 grupy z dawką 2403 mg/dobę i 1 grupa z dawką 1197 mg/dobę).

#### 1.5.2.5. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena heterogeniczności badań włączonych do przeglądu systematycznego wskazuje na rozbieżności w zakresie wyjściowych charakterystyk chorych i schematów interwencji medycznych, które wynikają z różnic populacyjnych i zastosowanych klasyfikacji ciężkości IPF:

- chorzy rasy białej w badaniach *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, u których ciężkość choroby oceniano w oparciu o wartości należne FVC/DL<sub>CO</sub> i wyniki uzyskiwane w teście 6MWT, a pirfenidon podawano w dawce 2403 mg/dobę; oraz:
- chorzy rasy azjatyckiej w badaniach *SP2* i *SP3*, u których ciężkość choroby oceniano na podstawie spoczynkowego Pa<sub>O2</sub> i najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas wysiłku (zgodnie z japońskimi wytycznymi), leczeni pirfenidonem w dawce – 1800 mg/dobę; zaznaczyć jednak należy, że dawka 1800 mg/dobę u pacjentów rasy azjatyckiej odpowiada zalecanej dawce 2403 mg/dobę dla osób rasy białej (zgodnie z ChPL), na podstawie znormalizowanej masy ciała.

Powyższe różnice pomiędzy badaniami, a także różnice dotyczące definicji poszczególnych punktów końcowych, uznano za istotne źródło heterogeniczności. Mając na uwadze ten fakt z metaanalizy wykluczono badania *SP2* i *SP3*. Za homogeniczne uznano badania *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, wydaje się zatem, iż synteza wyników tych badań jest uzasadniona. Nie zidentyfikowano różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami, które w sposób znaczący mogłyby ograniczać wiarygodność metaanalizy.

W badaniu *ASCEND* poprzez skategoryzowaną zmianę należnej FVC rozumiano spadek %FVC o  $\geq 10\%$  lub wystąpienie zgonu, natomiast w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, jako spadek %FVC o  $\geq 10\%$ ,



wystąpienie zgonu lub przeszczepienie płuc. Przeżycie wolne od progresji w badaniu *ASCEND* definiowano jako czas do obniżenia należnej FVC o  $\geq 10\%$ , wyniku 6MWT o 50 m lub wystąpienie zgonu, podczas gdy w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, jako czas do obniżenia należnej FVC o  $\geq 10\%$ , należnej DL<sub>CO</sub> o  $\geq 15\%$  lub wystąpienia zgonu. Uznano jednak, że cechy te nie wpływają znacząco na ocenę homogeniczności analizowanych badań.

Należy podkreślić, że próby kliniczne *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* uznano za homogenne zarówno w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów (rasa, wiek, zbliżone wartości parametrów wyjściowych: %FVC, %DL<sub>CO</sub>, dystans pokonywany podczas 6MWT), jak i przyjętego schematu dawkowania interwencji oraz definicji ocenianych punktów końcowych (dystans w 6MWT, spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , PFS, śmiertelność, śmiertelność związana z IPF, AEs ogółem/ciężkie/prowadzące do przerwania leczenia, AEs z podziałem na rodzaje). Analiza wyników w grupach kontrolnych tych badań potwierdza słuszność przyjętego założenia. Na uwagę zasługują również podobieństwa wymienionych badań w zakresie poprawności procesu randomizacji oraz przyjętego sposobu analizy wyników.

Analizę skuteczności klinicznej pirfenidonu poszerzono o metaanalizę badań azjatyckich *SP2* i *SP3*, pomiędzy którymi nie zidentyfikowano różnic mogących w sposób istotny ograniczyć wiarygodność wyniku.

Dodatkowo przedstawiono wyniki wydłużonej fazy badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (*RECAP*, publikacja *Costabel 2014*), oraz o analizę danych łącznie z 4 badań klinicznych (*ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, *RECAP*, *PIPF-002*) dotyczących długoterminowego stosowania pirfenidonu (publikacja *Valeyre 2014*).

### 1.5.3. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki 5 badań RCT: *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, *SP2* oraz *SP3*. Homogeniczność badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, stanowiła podstawę do przeprowadzenia metaanalizy wyników (w sytuacji braku osobnych wyników badań *CAPACITY* w obliczeniach wykorzystywano dane łączne z obu prób). Z uwagi na istotną heterogeniczność względem pozostałych prób włączonych do PS, wyniki badań *SP2* i *SP3* poddano osobnej metaanalizie.

W ramach metaanaliz badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* połączono wyniki z okresu leczenia 52 tygodni, a także z okresu obserwacji do momentu wykonania głównych analiz w powyższych próbach, a więc z 52. (*ASCEND*) i 72. tygodnia leczenia (*CAPACITY*). W ocenie śmiertelności i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*) przedstawiono wyniki metaanaliz

uwzględniających dłuższe okresy obserwacji wynoszące 84 i 120 tygodni (w przypadku badań *CAPACITY*). W sytuacji braku danych w publikacjach poszczególnych prób, korzystano z nieopublikowanych dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego (*InterMune 2014, InterMune 2014a, Noble 2014*). W każdym przypadku różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie wyróżniano pogrubioną czcionką.

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono również 7 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane lub analizy w podgrupach chorych: *Berry 2015* (abstrakt wraz z posterem dostarczonym przez Zamawiającego: *Berry 2015a*), *King 2014a*, *Nathan 2015*, *Nathan 2015a*, *Nathan 2015b*, *Noble 2014a* i *Sahn 2011*.

Głównym punktem końcowym badania *ASCEND* i obu prób *CAPACITY* była ocena zmian natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej jako % wartości należnej (%FVC, z ang. *percentage of predicted forced vital capacity*) odpowiednio po 52 i 72 tygodniach leczenia. W badaniach *SP2* i *SP3* głównym punktem końcowym była ocena zmian najniższej saturacji ( $Sp_{O_2}$ ) podczas testu 6-minutowych ćwiczeń (6MET, z ang. *6-minutes exercise test*) (*SP2*) oraz zmiana pojemności życiowej płuc (VC, z ang. *vital capacity*) po 52 tygodniach leczenia (*SP3*). Autorzy wszystkich badań weryfikowali hipotezę wyższości (*superiority*) pirfenidonu nad placebo. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grup pirfenidonu podawanego w zalecanym schemacie dawkowania (2403 mg/dobę), nie przedstawiono danych dla niższych dawek leku ocenianych w badaniach *CAPACITY 2* (1197 mg/dobę) i *SP3* (1200 mg/dobę), które uznano za niezgodne z zaleceniami *ChPL Esbriet 2015*.

Dodatkowo przedstawiono analizę terapii pirfenidonem w trakcie otwartej wydłużonej fazy (OLE) badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* u chorych, którzy w ramach tych badań otrzymywali placebo – badanie *RECAP* (*Costabel 2014*), oraz analizę śmiertelności (publikacja *Valeyre 2014*) w łącznej populacji chorych otrzymujących pirfenidon w badaniach *CAPACITY*, *RECAP* i *PIPF-002* – nieopublikowane badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. W celach poglądowych dane z powyższych publikacji zestawiono z wynikami badań *CAPACITY* z 72 tygodni obserwacji.

#### 1.5.3.1. Śmiertelność ogółem

W badaniach *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* oceniano śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ogółem) w trakcie całego okresu trwania badania (ang. *overall*) oraz podczas trwania leczenia (ang. *on-treatment*), czyli od momentu randomizacji do 28 dni od podania ostatniej dawki leku. Ocena śmiertelności przedstawiono również w badaniu *SP2*. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 16. Analiza śmiertelności ogółem; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<b>Śmiertelność ogółem (w trakcie trwania badania)</b>							
ASCEND	52 tyg.	11/278	4,0	20/277	7,2	0,55 (0,26; 1,15); p = 0,105	<b>0,52 (0,31; 0,87), p = 0,011<sup>^</sup></b>
CAPACITY 2 <sup>a^</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	
CAPACITY 1 <sup>a^</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	
ASCEND	52 tyg.	11/278	4,0	20/277	7,2	0,55 (0,26; 1,15); p = 0,105	<b>0,63 (0,41; 0,98), p = 0,0404<sup>§§</sup></b>
CAPACITY	72 tyg.	█	█	█	█	bd.	
ASCEND	52 tyg.	11/278	4,0	20/277	7,2	0,55 (0,26; 1,15); p = 0,105	█ <sup>§§§</sup>
CAPACITY	84 tyg.	█	█	█	█	bd.	
ASCEND	52 tyg.	11/278	4,0	20/277	7,2	0,55 (0,26; 1,15); p = 0,105	█ <sup>§§§</sup>
CAPACITY	120 tyg.	27/345	8	34/347	10	0,77 (0,47; 1,28); p = 0,315	
SP2	36 tyg.	0/72	0	1/35	3	bd.	-
<b>Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia<sup>#</sup>)</b>							
ASCEND <sup>##</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	█ <sup>^</sup>
CAPACITY 2 <sup>a^</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	
CAPACITY 1 <sup>a^</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	
ASCEND <sup>##</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	█ <sup>§§§</sup>
CAPACITY	72 tyg.	█	█	█	█	█	
ASCEND <sup>##</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	█ <sup>§§§</sup>
CAPACITY	84 tyg.	█	█	█	█	█	
ASCEND <sup>##</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	█ <sup>§§§</sup>
CAPACITY	120 tyg.	19/345	6	29/347	8	0,65 (0,36; 1,16), p = 0,141	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a dane cenzorowane w 365. dni obserwacji;

 ^ przedstawiono dane z suplementu publikacji *Noble 2014*;

 § obliczono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *InterMune 2014a* i publikacji badania ASCEND (*King 2014*);

 §§ dane przedstawiono w doniesieniu *Noble 2014a*;

 \$\$\$ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014a*);

# od momentu randomizacji do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku;

 ## nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014*);

 † w publikacji *King 2014* w ramach opisu bezpieczeństwa podano, że w okresie od początku badania (ang. *baseline*) do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku odsetek zgonów w grupie PIR wynosił 2,9% (8/278), a w grupie PLC 5,4% (15/277), bez przedstawienia współczynnika HR dla rozpatrywanego porównania; uwzględniając w metaanalizie powyższą liczbę zgonów z danymi z okresu 120 tygodni obserwacji w badaniach CAPACITY, współczynnik HR dla porównania PIR vs PLC wyniósł 0,62 (95% CI: 0,39; 1,01), p = 0,0515 (liczba zgonów odpowiednio 27/623 [4,3%] vs 44/624 [7,1%]), doniesienie *Nathan 2015b*.

W przypadku śmiertelności ogółem (w trakcie trwania badania) wyniki metaanaliz wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść pirfenidonu, występującą w 52. tygodniu leczenia, HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), p = 0,011, i utrzymującą się w okresie obserwacji do 72 i 84 tygodni, odpowiednio HR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,98), p = 0,0404 i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono zbiorczo na poniższym wykresie.



*Dodatkowa analiza śmiertelności w podgrupach chorych*

W podgrupie chorych ze zmniejszeniem %FVC o  $\geq 10\%$  w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w analizie śmiertelności ogółem, na korzyść pirfenidonu w porównaniu do placebo,  $p = 0,018$ . Szczegóły zawiera tabela poniżej.

*Tabela 17. Analiza śmiertelności ogółem w podgrupie chorych ze zmniejszeniem %FVC o  $\geq 10\%$  w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach ASCEND i CAPACITY; doniesienie Nathan 2015.*

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		HR (95% CI)	Ocena istotności różnic pomiędzy grupami
		n/N	%	n/N	%		
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015)	6 mies. <sup>^</sup>	1/34	2,9	14/68	20,6	bd.	<b>p = 0,018</b>

<sup>^</sup> okres obserwacji uwzględniony w analizie – 6 miesięcy po okresie pierwszego półrocza stosowania pirfenidonu, w trakcie którego analizowano występowanie spadku %FVC o  $\geq 10\%$  kwalifikującego chorego do wyróżnionej podgrupy.

W przypadku chorych hospitalizowanych z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, kontynuowanie stosowania pirfenidonu przez kolejne 6 miesięcy skutkowało istotnie statystycznie mniejszym, w porównaniu do placebo, odsetkiem zgonów – odpowiednio 4,5% i 28,6%, RR = 0,16 (95% CI: 0,04; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 3; 11). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

*Tabela 18. Analiza śmiertelności ogółem w podgrupie chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach ASCEND i CAPACITY; doniesienie Nathan 2015a.*

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%	
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015a)	24 tyg. <sup>^</sup>	2/44	4,5%	14/49	28,6%	<b>0,16 (0,04; 0,66)*, NNT = 5 (3; 11)*;</b> względna redukcja odsetka: 84,3%

\* ze względu na analizy istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, autorzy niniejszego raportu obliczyli współczynnik ryzyka względnego dla porównania PIR vs PLC;

<sup>^</sup> począwszy od pierwszej wizyty kontrolnej w ramach badania następującej po dacie hospitalizacji.

### 1.5.3.1.1. Wydłużona faza badań CAPACITY (RECAP)

[Redacted content]

**Chorzy otrzymujący pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę w badaniu RECAP i placebo w badaniach CAPACITY – okres leczenia uwzględniony w analizie: 60 tygodni**

Śmiertelność ogółem u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP (włączonych do fazy OLE z grup kontrolnych badań CAPACITY) wynosiła 3,4% i była porównywalna ze śmiertelnością w grupach pirfenidonu (5,2%) oraz niższa w porównaniu do śmiertelności odnotowanej w grupach placebo (7,2%) badań CAPACITY. Podobne wyniki przedstawiono dla analizy zgonów raportowanych w trakcie leczenia – 3,4% w trakcie fazy OLE (RECAP), 2,9% i 5,8% odpowiednio w grupach PIR i PLC badań CAPACITY. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

*Tabela 19. Analiza śmiertelności ogółem u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP.*

Punkt końcowy	RECAP (Costabel 2014)		CAPACITY (Costabel 2014)	
	PIR		PIR	PLC
<b>Liczba zgonów, n/N (%) – okres obserwacji: 60 tygodni</b>				
Śmiertelność ogółem (w trakcie trwania badania)	6/178 (3,4%)		18/345 (5,2%)	25/347 (7,2%)
Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia <sup>#</sup> )	6/178 (3,4%)		10/345 (2,9%)	20/347 (5,8%)

# występujące od rozpoczęcia badania (RECAP) lub momentu randomizacji (CAPACITY) do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

### 1.5.3.2. Śmiertelność związana z IPF

Wyniki badań ASCEND i CAPACITY w zakresie ryzyka zgonu związanego z IPF (ocenianego przez zaślepionego badacza) w trakcie leczenia poddano metaanalizie z uwzględnieniem najbardziej zbliżonego okresu obserwacji: 52 tygodnie. Wynik metaanalizy wskazuje na występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w redukcji ryzyka zgonu związanego z IPF w danej jednostce czasu, na korzyść pirfenidonu, HR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,76), p = 0,006. ██████████

██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela oraz Wykres 4.

Tabela 20. Analiza śmiertelności związanej z IPF; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<b>Śmiertelność związana z IPF (w trakcie trwania badania)<sup>†</sup></b>							
ASCEND <sup>‡</sup>	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	
CAPACITY 2 <sup>^</sup> <sup>‡</sup>	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
CAPACITY 1 <sup>^</sup> <sup>‡</sup>	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	
ASCEND	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
CAPACITY	72 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
ASCEND	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
CAPACITY	84 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
ASCEND	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████
CAPACITY	120 tyg.	18/345	5	28/347	8	0,62 (0,35; 1,13); p = 0,117	██████████
<b>Śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia<sup>#</sup>)<sup>†</sup></b>							
ASCEND <sup>‡</sup>	52 tyg.	3/278	1,1	7/277	2,5	0,44 (0,11; 1,72); p = 0,226	
CAPACITY 2 <sup>^</sup> <sup>‡</sup>	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	<b>0,32 (0,14; 0,76), p = 0,006<sup>‡</sup></b>
CAPACITY 1 <sup>^</sup> <sup>‡</sup>	52 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	
ASCEND	52 tyg.	3/278	1,1	7/277	2,5	0,44 (0,11; 1,72); p = 0,226	██████████
CAPACITY	72 tyg.	██████	██	██████	██	██████████	██████████ <sup>§§</sup>



Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
ASCEND	52 tyg.	3/278	1,1	7/277	2,5	0,44 (0,11; 1,72); p = 0,226	██████████ <sup>\$\$</sup>
CAPACITY	84 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ <sup>\$\$</sup>
ASCEND	52 tyg.	3/278	1,1	7/277	2,5	0,44 (0,11; 1,72); p = 0,226	██████████ <sup>\$\$</sup>
CAPACITY	120 tyg.	12/345	3	25/347	7	<b>0,48 (0,24; 0,95); p = 0,030</b>	██████████ <sup>\$\$</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† ocena związku zgonu z IPF była wykonywana przez zaślepionych badaczy – lokalnie (CAPACITY) lub z udziałem niezależnej komisji (ASCEND);

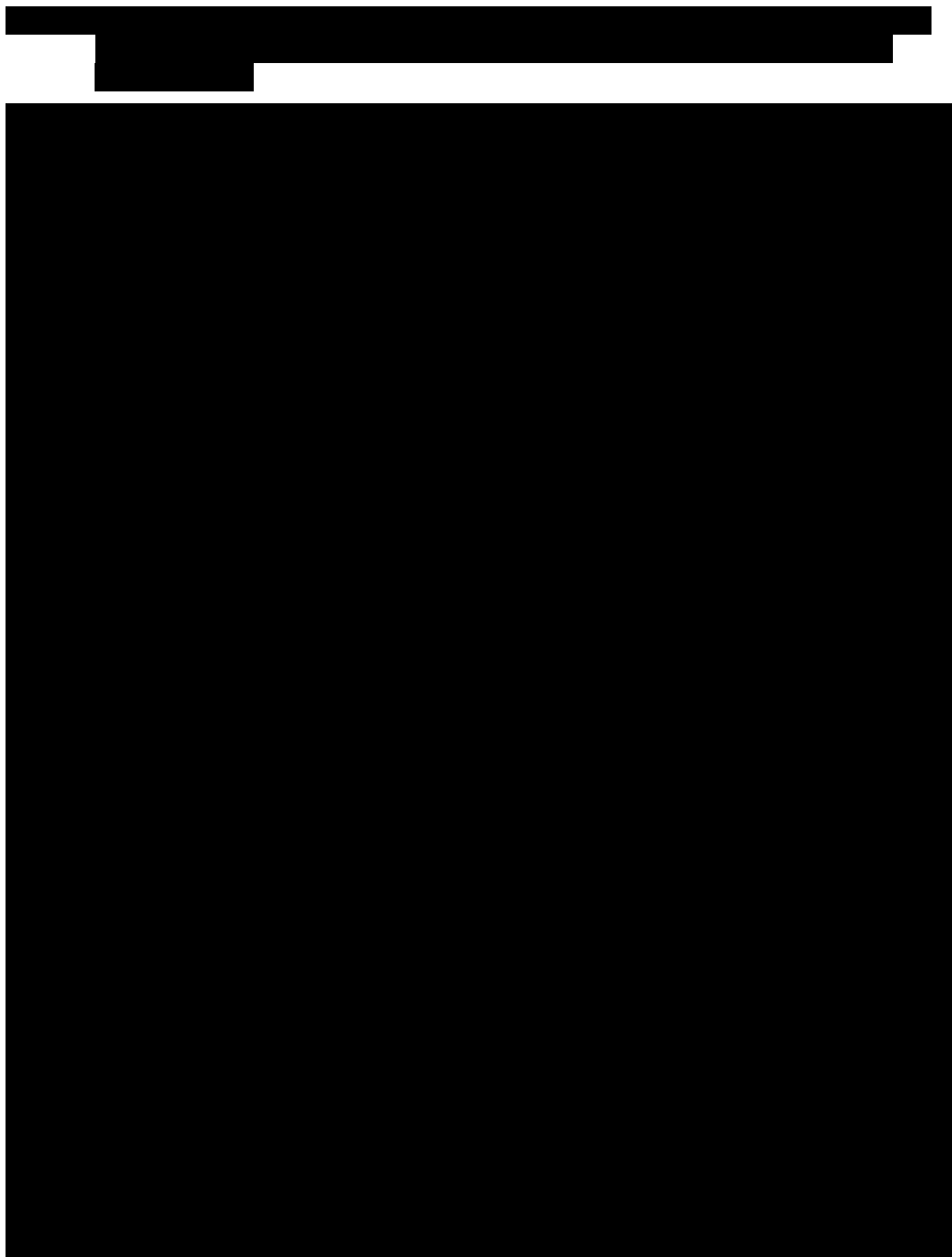
^ dane cenzorowano w 52. tygodniu obserwacji;

‡ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (Noble 2014);

\$ obliczono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *InterMune 2014a* i publikacji badania ASCEND (King 2014);

\$\$ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014a*);

# od momentu randomizacji do 28 dni od podania ostatniej dawki leku.



#### 1.5.3.2.1. Wydłużona faza badań CAPACITY (RECAP)

W badaniu *RECAP* po 60 tygodniach obserwacji śmiertelność związana z IPF u chorych otrzymujących po raz pierwszy pirfenidon w ramach wydłużonej fazy badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (chorzy z grup placebo) wynosiła 2,8% i była zbliżona do tej, którą odnotowano w grupach pirfenidonu (1,7%)

i mniejsza od śmiertelności związanej z IPF w grupach kontrolnych (4,9%) w trakcie 60 tygodni po randomizacji w obu badaniach *CAPACITY*. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

*Tabela 21. Analiza śmiertelności związanej z IPF u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP.*

Punkt końcowy	RECAP (Costabel 2014)		CAPACITY (Costabel 2014)	
	PIR		PIR	PLC
<b>Liczba zgonów, n/N (%) – okres obserwacji: 60 tygodni</b>				
Śmiertelność związana z IPF <sup>^</sup> (w trakcie leczenia <sup>#</sup> )	5/178 (2,8%)		6/345 (1,7%)	17/347 (4,9%)

<sup>^</sup> w ocenie badacza;

<sup>#</sup> od rozpoczęcia badania (*RECAP*) lub momentu randomizacji (*CAPACITY*) do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

### 1.5.3.3. *Potwierdzająca analiza śmiertelności z wykluczeniem części wyników z badań CAPACITY*

Jak zaznaczono wcześniej, analizy danych łącznie z badań *ASCEND* i *CAPACITY* potwierdziły wyższość pirfenidonu nad placebo w zmniejszaniu śmiertelności ogółem oraz związanej z IPF, niemniej żadna z tych prób z osobna nie posiadała odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania efektu ocenianego leku w tym zakresie.

Celem potwierdzenia skuteczności klinicznej pirfenidonu przeprowadzono dodatkową analizę śmiertelności po 52 tygodniach obserwacji, w której testowano wpływ wykluczenia danych z badań *CAPACITY* na wynik łącznej analizy wyników z tych badań i próby *ASCEND* (z obliczeń stopniowo eliminowano dane dotyczące śmiertelności, do momentu, aż wynik utracił istotność statystyczną). W przypadku śmiertelności ogółem wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (*Berry 2015, Berry 2015a*).

### 1.5.3.4. *Dodatkowa analiza śmiertelności przedstawiona w publikacji Valeyre 2014*

W publikacji *Valeyre 2014* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zgonów w trakcie trwania leczenia (ogółem, związanych z IPF) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w populacji 789 chorych leczonych pirfenidonem łącznie w badaniach *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, *RECAP* i *PIPF-002* (w okresie obserwacji wynoszącym 2059 pacjento-lat; mediana okresu leczenia pirfenidonem: 2,6 roku [zakres 0,02-7,7 lat]). Powyższe dane wyróżniono w osobnym podrozdziale z uwagi na fakt, iż w opisywanej publikacji podano również wyniki łącznie dla badań *CAPACITY* (uzupełniające w stosunku do publikacji źródłowej *Noble 2011*). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 22. Dodatkowa analiza śmiertelności na podstawie badań CAPACITY, RECAP i PIPF-00; publikacja Valeyre 2014.

Punkt końcowy	CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP, PIPF-002		CAPACITY	
	PIR (N = 789)	PIR (N = 345)	PLC (N = 347)	
<b>Skorygowana częstość występowania zgonów [liczba zgonów/100 pacjento-lat]</b>				
Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia) <sup>#</sup>	6,0 <sup>^^</sup>	3,9	6,0	
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia) <sup>#</sup> <sup>^</sup>	4,3 <sup>^^</sup>	2,5	5,1	

# od momentu podania pierwszej dawki leku do 28 dni po zakończeniu leczenia;

<sup>^</sup> w badaniu Valeyre 2014 dane dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 2059 pacjento-lat i mediany okresu leczenia pirfenidonem wynoszącej 2,6 (zakres: 0,02-7,7) roku; w przypadku badań CAPACITY nie przedstawiono takich informacji;

<sup>^^</sup> w trakcie leczenia odsetek zgonów ogółem wyniósł 15,6% (123/789), zgonów z powodu IPF 11,2% (88/789); dodatkowo wiadomo, że w trakcie całego okresu obserwacji odsetek zgonów ogółem wyniósł 18,8% (148/789).

W populacji 789 chorych leczonych pirfenidonem w badaniach CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002 częstość występowania zgonów ogółem wynosiła 6 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, a zgonów związanych z IPF 4,3/pacjento-lat.

Łącznie w badaniach CAPACITY częstość występowania zgonów ogółem wynosiła 3,9 i 6,0/100 pacjento-lat odpowiednio w grupach pirfenidonu i placebo, natomiast zgonów związanych z IPF odpowiednio 2,5 i 5,1/100 pacjento-lat.

### 1.5.3.5. Przeżycie wolne od progresji choroby

Metaanaliza wyników badań ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 wskazuje na występowanie [redacted] w dłuższym okresie obserwacji – 52-72 tygodni (HR = 0,62 [95% CI: 0,52; 0,75], p < 0,0001) [redacted]

[redacted]. Przeżycie wolne od progresji zdefiniowano jako:

- czas do wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń: potwierdzony spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , pogorszenie wyniku testu 6-minutowego marszu o  $\geq 50$  m, zgon (ASCEND);
- czas do wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń: spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , spadek %DL<sub>CO</sub> o  $\geq 15\%$ , zgon, lub:
  - w analizie *post-hoc*: spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , spadek dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m, zgon (CAPACITY 1, CAPACITY 2);
- czas do wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń: spadek %VC o  $\geq 10\%$  i/lub zgon, lub:

- o w analizie *post-hoc*: %VC o  $\geq 5\%$  lub zgon, oraz spadek %VC o  $\geq 5\%$  w 2 kolejnych pomiarach lub zgon (SP3).

Uwzględniając wspólną definicję progresji przedstawioną w badaniu *ASCEND* oraz w analizie *post-hoc* do badań *CAPACITY* potwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (52-120 tygodni), definiowanej jako wystąpienie któregokolwiek ze zdarzeń: potwierdzony ubytek należnej wartości FVC  $\geq 10\%$ , pogorszenie dystansu testu 6-minutowego marszu  $\geq 50$  m lub zgon: HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78),  $p < 0,0001$ . Szczegółowe dane zestawiono w Tabeli 23 i Wykres 5.

Tabela 23. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby; pirfenidon vs placebo; badania *ASCEND*, *CAPACITY* i *SP3*.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<b>Główna analiza</b>							
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	74 <sup>§</sup> /278	26,6 <sup>§</sup>	117 <sup>§</sup> /277	42,2 <sup>§</sup>	0,57 (0,43; 0,77); $p < 0,001$	
<i>CAPACITY 2</i> <sup>a</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	█
<i>CAPACITY 1</i> <sup>a</sup>	52 tyg.	█	█	█	█	█	
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	74 <sup>§</sup> /278	26,6 <sup>§</sup>	117 <sup>§</sup> /277	42,2 <sup>§</sup>	0,57 (0,43; 0,77); $p < 0,001$	
<i>CAPACITY 2</i> <sup>^</sup>	72 tyg.	█	█	█	█	█	0,62 (0,52; 0,75), $p < 0,0001$ <sup>SS</sup>
<i>CAPACITY 1</i> <sup>^</sup>	72 tyg.	█	█	█	█	█	
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	74 <sup>§</sup> /278	26,6 <sup>§</sup>	117 <sup>§</sup> /277	42,2 <sup>§</sup>	0,57 (0,43; 0,77); $p < 0,001$	
<i>CAPACITY 2</i>	120 tyg.	█	█	█	█	0,64 (0,44; 0,95); $p = 0,023$ <sup>†</sup>	█
<i>CAPACITY 1</i>	120 tyg.	█	█	█	█	0,84 (0,58; 1,22); $p = 0,355$ <sup>†</sup>	
<i>SP3</i>	52 tyg.	bd./108	bd.	bd./104	bd.	█	-
<b>Analiza <i>post-hoc</i></b>							
<i>CAPACITY</i> <sup>††</sup>	120 tyg.	139/345	40,6	177/347	51,3	0,71 (0,57; 0,88); $p = 0,002$	-
<i>SP3</i>	52 tyg.	bd./108	bd.	bd./104	bd.	bd.; $p = 0,0149$ <sup>†</sup>	-
		bd./108	bd.	bd./104	bd.	bd.; $p = 0,011$ <sup>††</sup>	-
<b>Analiza <i>ASCEND</i> i <i>CAPACITY</i> uwzględniająca wspólną definicję progresji</b>							
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	74 <sup>§</sup> /278	26,6 <sup>§</sup>	117 <sup>§</sup> /277	42,2 <sup>§</sup>	0,57 (0,43; 0,77); $p < 0,001$	
<i>CAPACITY</i> <sup>††</sup>	120 tyg.	139/345	40,6	177/347	51,3	0,71 (0,57; 0,88); $p = 0,002$	0,66 (0,55; 0,78), $p < 0,0001$ <sup>#</sup>

- \* obliczono na podstawie dostępnych danych;
- a dane cenzorowano w 365. dniu obserwacji (*Noble 2014*);
- ^ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*Noble 2014*);
- § obliczono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *InterMune 2014* i publikacji badania *ASCEND (King 2014)*;
- \$\$ dane przedstawiono w doniesieniu *Noble 2014a*;
- # nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014*);
- ## nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014a*);
- ‡ dane przedstawiono w publikacji *Noble 2011*, z informacją, iż dotyczą okresu obserwacji 72 tygodni; w oparciu o informacje zamieszczone w dodatkowych materiałach (*InterMune 2014, InterMune 2014a*) stwierdzono jednak, że dane dotyczą całkowitego okresu obserwacji w badaniach *CAPACITY* – do 120 tygodni;
- ‡‡ w analizie zdarzeń PFS zamiast spadku %DL<sub>CO</sub> o  $\geq 10\%$  uwzględniano zmniejszenie dystansu 6MWT o  $\geq 50$  m; w przypadku pozostałych zdarzeń określających progresję choroby zastosowano definicje takie jak w głównej analizie (doniesienie *Sahn 2011*);
- † p dla porównania PFS (PIR vs PLC) zdefiniowanego jako czas do wystąpienia spadku %VC o  $\geq 5\%$  lub zgonu;
- †† p dla porównania PFS (PIR vs PLC) zdefiniowanego jako czas do wystąpienia spadku %VC o  $\geq 5\%$  w 2 kolejnych pomiarach lub zgonu.

[REDACTED]

[REDACTED]

### 1.5.3.6. Test 6-minutowego marszu (6MWT)

#### Zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu

Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *ASCEND* i *CAPACITY*, odpowiednio dla 48 i 52 tygodni obserwacji, wskazuje na występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na korzyść pirfenidonu, w ograniczaniu zmniejszenia dystansu pokonywanego podczas 6MWT (WMD = 21,36 [95% CI: 9,50; 33,22], p = 0,0004). [REDACTED]

Dodatkowo wykonano metaanalizę danych z 52. tygodnia badania *ASCEND* z danymi z 72. tygodnia badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, która potwierdziła istotną wyższość pirfenidonu nad placebo

w ocenie rozpatrywanego punktu końcowego (WMD = 24,88 [95% CI: 9,40; 40,37],  $p = 0,0016$ ). Szczegółowe dane zestawiono w Tabeli 24 oraz Wykres 6.

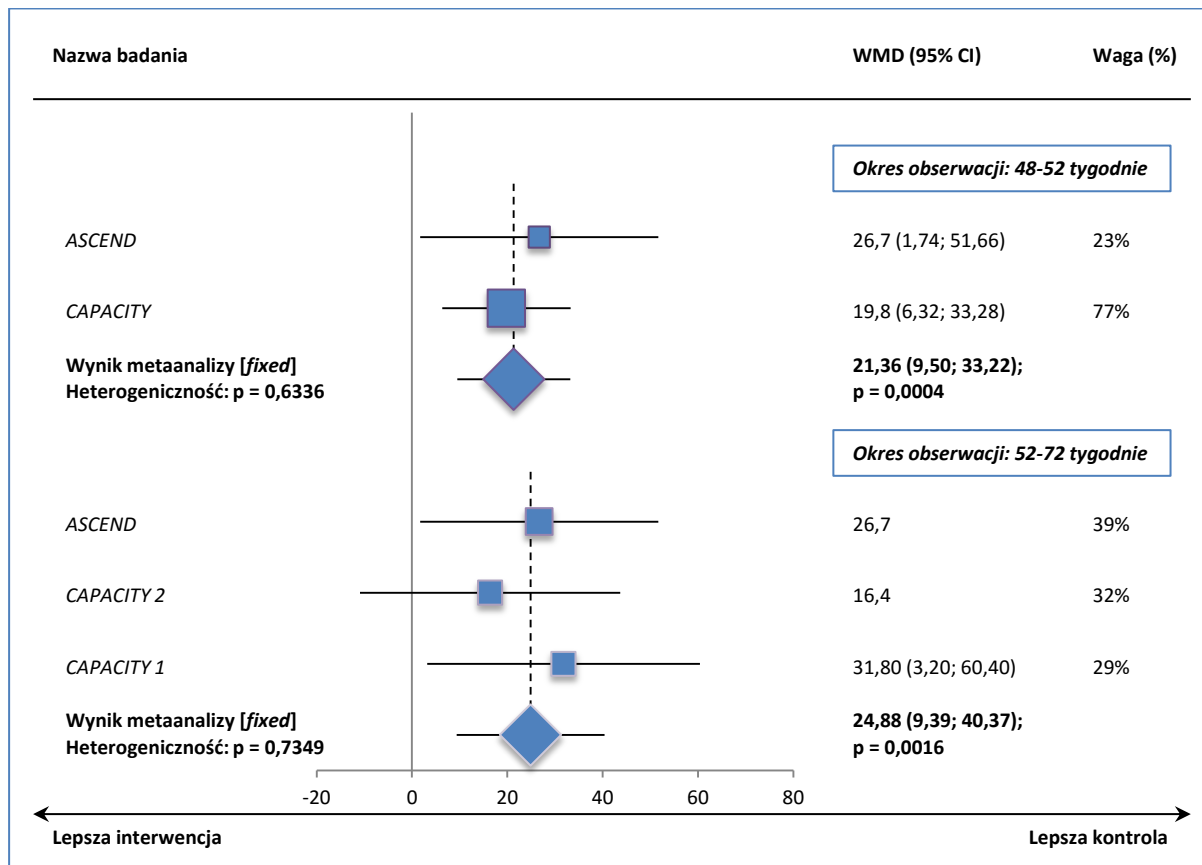
Tabela 24. Zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	N	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
			średnia zmiana	N	średnia zmiana	N		
ASCEND	52 tyg.	278	█	277	█	26,7 (1,74; 51,66*); $p = 0,036$	21,36 (9,50; 33,22), $p = 0,0004^*$	
CAPACITY	48 tyg.	345	bd.	347	bd.	19,8 (6,32; 33,28*); $p = 0,004$		
ASCEND	52 tyg.	278	█	277	█	26,7 (1,74; 51,66*); $p = 0,036$	+	
CAPACITY	52 tyg.	345	█	█	█	█		
ASCEND	52 tyg.	278	-33,6 <sup>^</sup>	277	-60,2 <sup>^</sup>	26,7 (1,74; 51,66*); $p = 0,036$	24,88 (9,39; 40,37), $p = 0,0016^*$	
CAPACITY 2	72 tyg.	174	-60,4	174	-76,8	16,4 (-10,9; 43,7); $p = 0,171$		
CAPACITY 1	72 tyg.	171	-45,1	173	-76,9	31,8 (3,2; 60,4); $p = 0,0009$		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (InterMune 2014).

Wykres 6. Wyniki metaanalizy (odwrotnych wariancji) różnicy średnich zmian wyniku 6-minutowego marszu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 48-72 tygodnie.



### Zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o $\geq 50$ m lub zgon

Wynik metaanalizy danych z badań ASCEND i CAPACITY wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zmniejszenia dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu o  $\geq 50$  m lub zgonu w 52. tygodniu obserwacji, które było mniejsze w grupie PIR w porównaniu z grupą PLC (RR = 0,72 [95% CI: 0,60; 0,85], p = 0,0002). Efekt stosowania pirfenidonu potwierdzono w dłuższym okresie obserwacji – 52-72 tygodni (RR = 0,73 [95% CI: 0,63; 0,85], p = 0,0001). Szczegółowe dane zawiera Tabela 25 i Wykres 7.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
ASCEND	52 tyg.	72/278	25,9	99/277	35,7	<b>0,72 (0,56; 0,93),</b> NNT = 11 (6; 46)*; wzgl. redukcja odsetków: 27,5%	<b>0,72 (0,60; 0,85),</b> NNT = 11 (7; 22), p = 0,0002*
CAPACITY	52 tyg.					<b>0,71 (0,56; 90),</b> NNT = 11 (7; 34)*	
ASCEND	52 tyg.	72/278	25,9	99/277	35,7	<b>0,72 (0,56; 0,93),</b> NNT = 11 (6; 46)*; wzgl. redukcja odsetków: 27,5%	<b>0,73 (0,63; 0,85),</b> NNT = 9 (7; 18), p = 0,0001*; 
CAPACITY 2	72 tyg.	62/170	36	80/170	47	0,78 (0,60; 1,00)*; p = 0,049	
CAPACITY 1	72 tyg.	56/169	33	79/168	47	<b>0,70 (0,54; 0,92),</b> NNT = 8 (5; 29)*; p = 0,010	

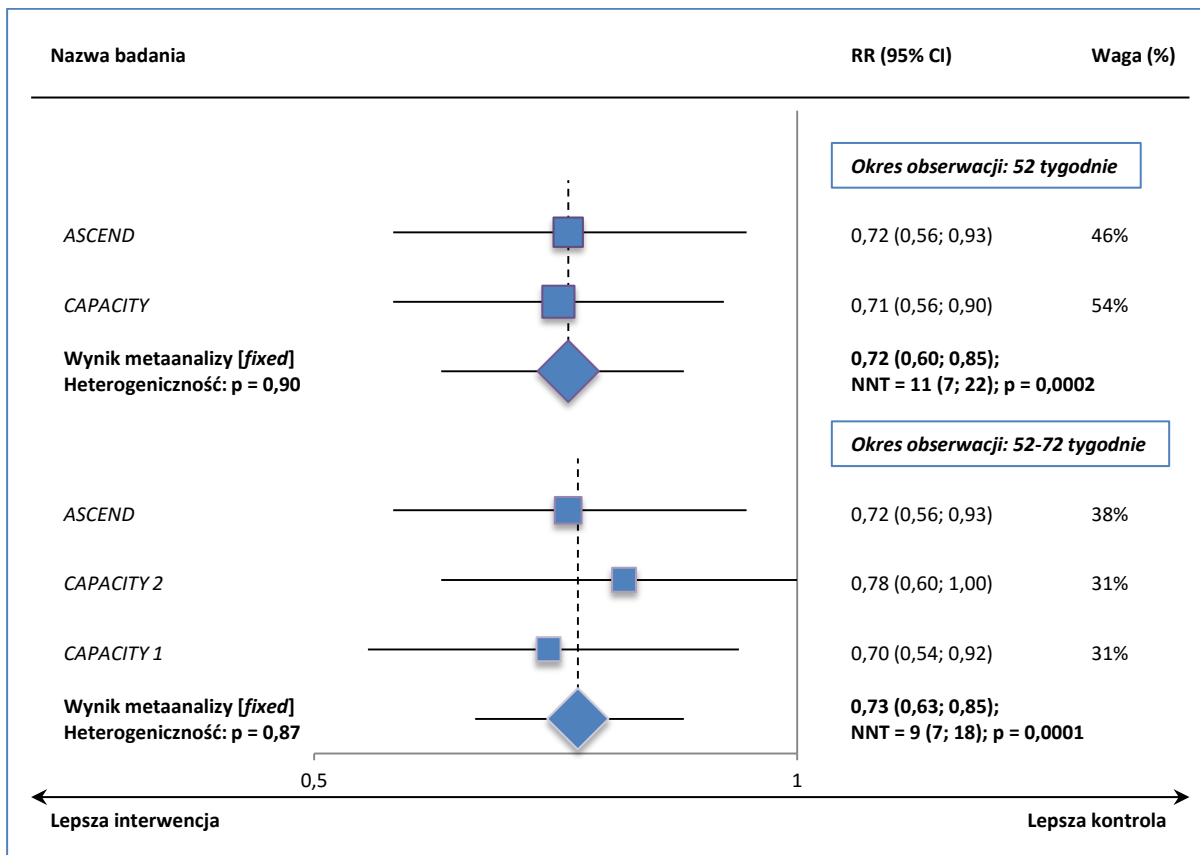
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\$ obliczono na podstawie danych przedstawionych w dodatkowych materiałach (InterMune 2014) i publikacji badania ASCEND (King 2014);

^ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (InterMune 2014).



Wykres 7. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zmniejszenia dystansu pokonywanego w 6MWT  $\geq 50$  m lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.



### 1.5.3.1. Saturacja krwi tlenem ( $Sp_{O_2}$ )

#### Zmiana najniższej $Sp_{O_2}$ podczas 6MWT lub 6MET

Metaanaliza wyników badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany najniższej saturacji krwi tlenem ( $Sp_{O_2}$ ) u chorych rasy białej podczas testu 6-minutowego marszu (6MWT),  $p = 0,495$  (Wykres 8).

Również w badaniach SP2 i SP3 przeprowadzonych w populacji chorych rasy azjatyckiej oszacowana w wyniku metaanalizy ważona średnia różnica zmian najniższej saturacji podczas 6MET dla porównania PIR vs PLC nie była znamienne statystycznie,  $p = 0,5001$ . W obrębie badań w większości porównań różnice pomiędzy grupami także nie były znamienne. Jedynie w badaniu SP2 w podgrupie chorych, którzy wyjściowo wykonali test 6MET, odnotowano istotną różnicę zmian najniższej  $Sp_{O_2}$  pomiędzy pirfenidonem a placebo, odpowiednio  $p = 0,0069$  (dla okresu obserwacji 24 tygodni).

Tabela 26. Zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6-minutowego wysiłku; pirfenidon vs placebo; badania CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Rodzaj analizy	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)*
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
<b>Bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MWT [p.p] – populacja chorych rasy białej</b>								
CAPACITY 2	72 tyg.	ITT	174	-1,5 (bd.)	174	-2,3 (bd.)	0,8 (-0,2; 1,8); p = 0,087	0,27 (-0,50; 1,04), p = 0,4954
CAPACITY 1	72 tyg.	ITT	171	-1,9 (bd.)	173	-1,3 (bd.)	-0,5 (-1,7; 0,7); p = 0,893	
<b>Bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET [p.p] – populacja chorych rasy azjatyckiej</b>								
SP2	24 tyg.	6MET <sup>^</sup>	55	0,56 (3,76)	25	1,91 (3,25)	<b>2,47 (0,85; 4,09)*;</b> p = 0,0069	0,53 (-1,01; 2,07), p = 0,5001 <sup>†</sup>
	36 tyg.	6MET <sup>^</sup>	55	0,46 (3,99)	25	-1,59 (3,40)	2,05 (0,35; 3,75)*; p = 0,0305	
	24 tyg.	FAS <sup>^^</sup>	72	0,64 (3,55)	35	-0,55 (3,79)	1,19 (-0,31; 2,69)*; p = 0,1489	
	36 tyg.	FAS <sup>^^</sup>	72	0,47 (3,88)	35	-0,94 (3,36)	1,41 (-0,02; 2,84)*; p = 0,0722	
SP3 <sup>#</sup>	52 tyg.	per-protocol	99	-1,70 (3,48*)	100	-1,53 (3,50*)	-0,17 (-1,15; 0,81 <sup>##</sup> )*; p = 0,7393	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

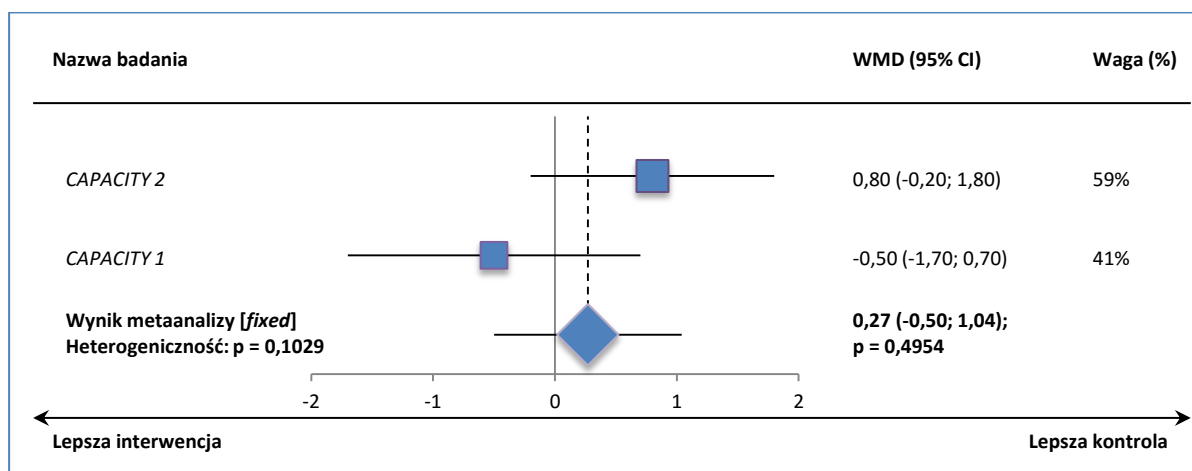
<sup>^</sup> pacjenci, którzy ukończyli wyjściowy test 6-minutowego marszu, bez wystąpienia najniższej Sp<sub>O2</sub> < 80%;

<sup>^^</sup> populacja chorych włączonych do oceny skuteczności klinicznej (ang. *full analysis set*);

<sup>#</sup> przedstawiono porównanie skorygowanych średnich zmian pomiędzy grupami z użyciem modelu ANCOVA;

<sup>##</sup> przedział ufności obliczono na podstawie podanego w badaniu SE = 0,50;

<sup>†</sup> ocena heterogeniczności danych [*random*]: p = 0,0730.

 Wykres 8. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) różnicy zmian najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MWT; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie.


### Określone zmiany najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET

W badaniu SP3 podano dane dotyczące odsetka chorych z określoną zmianą najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET, które wskazują na brak znamienych różnic pomiędzy grupą pirfenidonu a grupą kontrolną, zarówno pod względem częstości występowania poprawy wartości tego parametru ( $o \geq 4\%$ ), jak i stabilnych zmian ( $o < 4\%$ ) oraz pogorszenia ( $o \geq 4\%$ ). Dane na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET; pirfenidon vs placebo; badanie SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana Sp <sub>O2</sub>	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
SP3	52 tyg.	poprawa $o \geq 4\%$	12/101*	11,9	6/102*	5,9	2,02 (0,79; 5,17), NS
		stabilna zmiana ( $< 4\%$ )	51/101*	50,6	61/102*	59,8	0,84 (0,66; 1,08), NS
		pogorszenie $o \geq 4\%$	38/101*	37,6	35/102*	34,3	1,10 (0,76; 1,58), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.2. Duszność

#### Zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ



Również metaanaliza wyników badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dla 72 tygodni obserwacji wskazuje na brak istotnej różnicy pomiędzy grupami,  $p = 0,1950$ . Szczegółowe dane zestawiono w Tabela 28 oraz Wykres 9.

Tabela 28. Zmiany nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

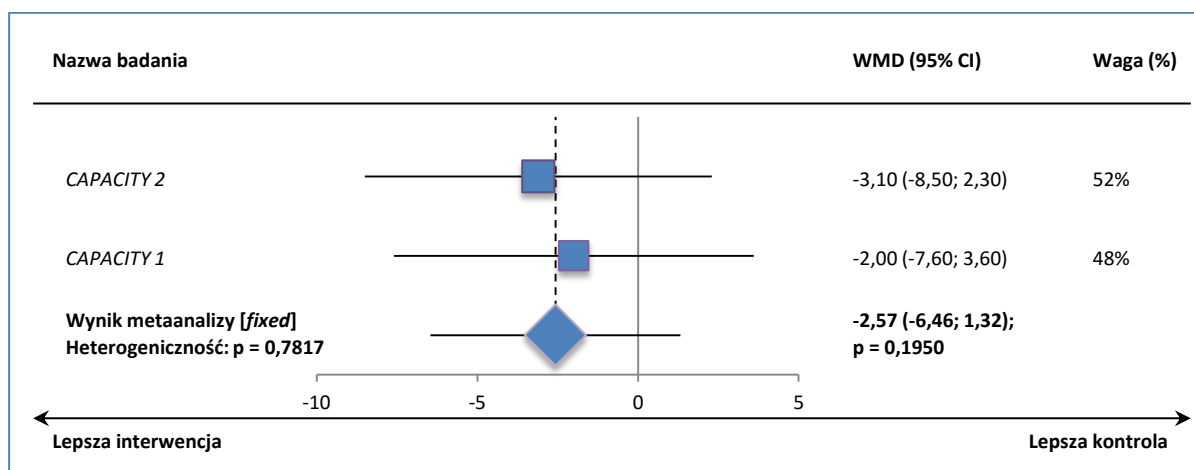
Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
		N	średnia zmiana	N	średnia zmiana		
ASCEND	52 tyg.	278	14,0	277	17,3	-3,2 (bd.); $p = 0,158^{\#}$	
CAPACITY	52 tyg.						
CAPACITY 2	72 tyg.	174	12,1	174	15,2	-3,1 (-8,5; 2,3); $p = 0,509$	-2,57 (-6,46; 1,32), $p = 0,1950^*$
CAPACITY 1	72 tyg.	171	11,9	173	13,9	-2,0 (-7,6; 3,6); $p = 0,604$	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym King 2014a;

^ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (InterMune 2014).

Wykres 9. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariancji) różnicy średnich zmian nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.



### Wzrost nasilenia duszności o $\geq 20$ punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon

Wynik metaanalizy danych z badań ASCEND i CAPACITY wskazuje na znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia nasilenia duszności o  $\geq 20$  pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgonu w 52. tygodniu obserwacji w grupie pirfenidonu w porównaniu do grupy placebo (RR = 0,76 [95% CI: 0,64; 0,92], p = 0,0036). Znamienne statystycznie efekt związany ze stosowaniem leku potwierdzono w dłuższym okresie obserwacji – 52-72 tygodni (RR = 0,83 [95% CI: 0,70; 0,98], p = 0,0316). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 29. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zawiera Wykres 10.

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

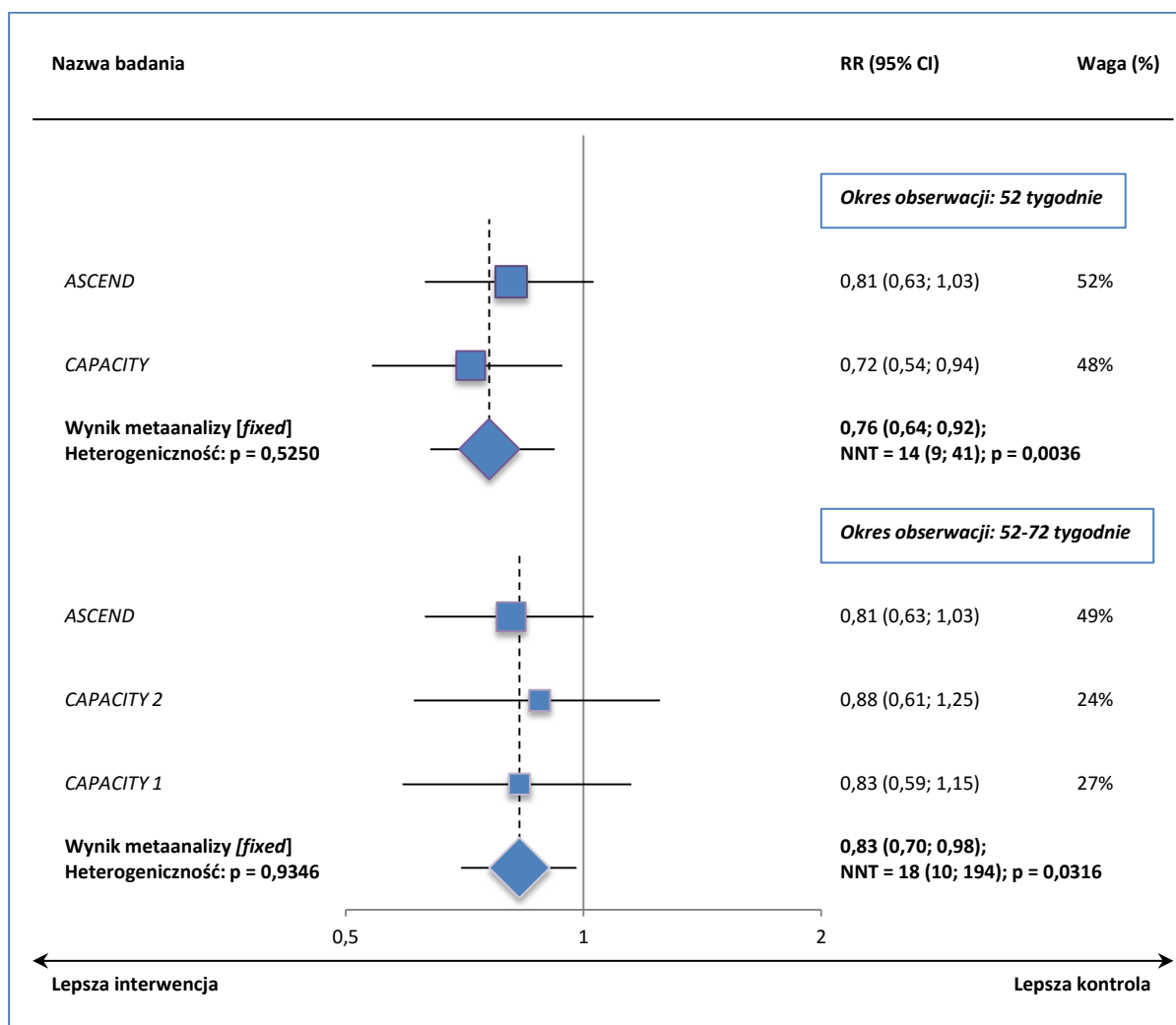
Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%		
ASCEND	52 tyg.	81/278	29,1	100/277	36,1	0,81 (0,63; 1,03), NS*; wzgl. redukcja odsetków: 19,3%, p = 0,16	<b>0,76 (0,64; 0,92),</b> NNT = 14 (9; 41), p = 0,0036
CAPACITY	52 tyg.	█	█	█	█	<b>0,72 (0,54; 0,94),</b> NNT = 14 (8; 72)*	
ASCEND	52 tyg.	81/278	29,1	100/277	36,1	0,81 (0,63; 1,03), NS*; wzgl. redukcja odsetków: 19,3%, p = 0,16	<b>0,83 (0,70; 0,98),</b> NNT = 18 (10; 194), p = 0,0316
CAPACITY 2	72 tyg.	█	█	█	█	0,88 (0,61; 1,25), NS*	
CAPACITY 1	72 tyg.	█	█	█	█	0,83 (0,59; 1,15), NS*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ obliczono na podstawie danych przedstawionych w dodatkowych materiałach (InterMune 2014) i publikacji badania ASCEND (King 2014);

NS nieistotne statystycznie.

Wykres 10. Wynik metaanaliz ryzyka wystąpienia zwiększenia nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.



### Zmiana nasilenia duszności i kaszlu wg klasyfikacji Hough-Jones'a

W badaniu SP3 po 52 tygodniach leczenia pirfenidon w porównaniu do placebo ograniczał nasilenie objawów kaszlu i duszności wg klasyfikacji Hugh-Jones'a; zgodnie z przyjętym w badaniu poziomem istotności statystycznej różnica pomiędzy grupami była istotna jedynie w podgrupach chorych z najniższym  $Sp_{O_2} < 90\%$  i  $\%VC \geq 70\%$  lub z najniższym  $Sp_{O_2} < 90\%$  i  $Pa_{O_2} \geq 70\%$  ( $p < 0,10$  dla obu porównań); dodatkowo wiadomo, że w pierwszej wymienionej podgrupie chorych znamienny efekt stosowania pirfenidonu vs placebo odnotowano w 12. tygodniu terapii,  $p = 0,0428$  (Azuma 2011). Z kolei autorzy badania SP2 podali jedynie, że po 9 miesiącach terapii pirfenidon w porównaniu do placebo nie skutkowało istotnymi statystycznie zmianami nasilenia duszności,  $p = 0,6367$ .

### 1.5.3.3. Czas do wystąpienia pogorszenia objawów IPF

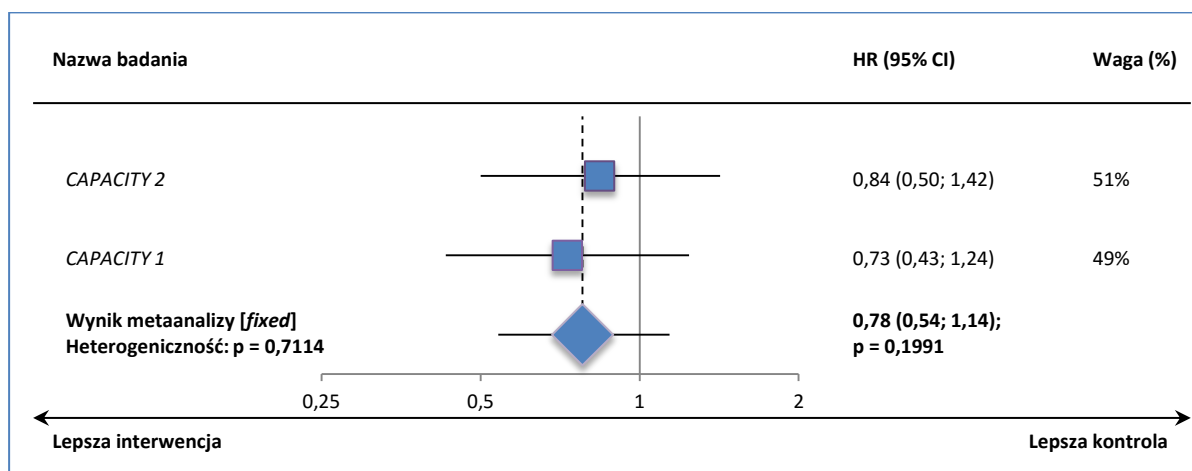
Ocenę czasu do wystąpienia pogorszenia (ang. *worsening*) objawów IPF przeprowadzono w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, który zdefiniowano jako czas do wystąpienia ostrego zaostrzenia (ang. *acute exacerbation*) objawów IPF, zgonu, przeszczepienia płuc lub hospitalizacji z powodu problemów z oddychaniem. Metaanaliza wyników powyższych badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (PIR vs PLC) w odniesieniu do czasu do pogorszenia IPF, HR = 0,78 (95% CI: 0,54; 1,14), p = 0,1991. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli oraz wykresie.

Tabela 30. Analiza czasu do wystąpienia pogorszenia objawów IPF; pirfenidon vs placebo; badania *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*.

Badanie	Okres obserwacji	PIR N	PLC N	HR (95% CI)	Wynik metaanalizy HR (95% CI)*
<i>CAPACITY 2</i>	72 tyg.	174	174	0,84 (0,50; 1,42); p = 0,515	0,78 (0,54; 1,14), NS
<i>CAPACITY 1</i>		171	173	0,73 (0,43; 1,24); p = 0,248	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Wykres 11. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pogorszenia objawów IPF w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc; okres obserwacji: 72 tygodnie.



### 1.5.3.4. Ostre zaostrzenie objawów IPF

Na podstawie metaanalizy wyników badań *SP2* i *SP3* odpowiednio z okresu 36 i 52 tygodni obserwacji, wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia ostrego zaostrzenia IPF, p = 0,4657; z powodu znamiennej heterogeniczności danych, metaanalizę wykonano modelem efektów zmiennych, p = 0,0295 (Tabela 31). Ostre zaostrzenie IPF zdefiniowano jako wystąpienie wszystkich następujących zdarzeń w okresie 1 miesiąca:

- progresja duszności trwających od kilku dni do < 5 tygodni, nowe zmiany mięszkowe (bez odmy lub wysięku opłucnowego) w badaniu radiograficznym/HRCT, zmniejszenie Pa<sub>O2</sub> o ≥ 10 mmHg, potwierdzony brak przeciwciał przeciwko grzybom *Aspergillus*, bakteriom *Legionella Pneumoniae* (w moczu), przeciwciał pneumokokowych (we krwi) (SP2);
- wystąpienie nowych zmian typu „matowa szyba” w badaniu HRCT i obecność tzw. plastra miodu w płucach, nasilenie duszności, wartość Pa<sub>O2</sub> < 10 Torr (1 Torr odpowiada 1 mmHg; NPL 2015) w porównaniu do ostatniego pomiaru (SP3).

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z ostrym zaostrzeniem IPF; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%		
SP2	36 tyg.	0/72	0	5/35	14	<b>0,045 (0,003; 0,789), NNT = 7 (4; 38)*; p = 0,0031</b>	0,29 (0,01; 8,11), p = 0,4675 <sup>§</sup>
SP3	52 tyg. <sup>^</sup>	6/108	5,6	5/104	4,8	1,16 (0,36; 3,67), NS*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dotyczą okresu trwania badania do 28 dni po jego zakończeniu;

<sup>§</sup> ocena heterogeniczności danych [random]: p = 0,0295;

NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.5. Natężona pojemność życiowa płuc (FVC)

#### Spadek FVC wyrażonej jako % wartości należnej o ≥ 10% lub zgon

##### Populacja ogółem

Metaanaliza wyników badań *ASCEND* i *CAPACITY* wskazuje na występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na korzyść pirfenidonu, w odniesieniu do ryzyka spadku %FVC o ≥ 10% lub zgonu w okresie 52 tygodni obserwacji (RR = 0,56 [95% CI: 0,45; 0,71], p < 0,0001). Po uwzględnieniu w obliczeniach danych z okresu 72 tygodni obserwacji (z badań *CAPACITY*) wynik metaanalizy potwierdził utrzymanie korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem pirfenidonu w dłuższym okresie leczenia, RR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,76), p < 0,0001. Szczegóły zawiera Tabela 32 i Wykres 12.

##### Dodatkowe analizy w podgrupach chorych

Kontynuowanie terapii pirfenidonem w porównaniu do placebo u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy doszło do spadku %FVC o ≥ 10%, skutkowało istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ponownej redukcji %FVC o ≥ 10% lub zgonu w okresie kolejnych 6 miesięcy, RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 12), p = 0,009.

Podobnie, w przypadku podgrupy pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy obserwacji, stosowanie pirfenidonu w porównaniu do placebo odznaczało się istotnym wpływem na zmniejszenie odsetka pacjentów z ubytkiem %FVC o  $\geq 10\%$ , wynoszącym odpowiednio 9,1% i 72,2% w okresie 6. miesiącu po hospitalizacji, RR = 0,28 (95% CI: 0,10; 0,77), NNT = 5 (95 CI: 3; 13).

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<b>Populacja ogółem</b>							
ASCEND	52 tyg.	46/278	16,5	88/277	31,8	<b>0,52 (0,38; 0,71),</b> NNT = 7 (5; 13)*	<b>0,56 (0,45; 0,71),</b> NNT = 9 (7; 15), p < 0,0001*
CAPACITY <sup>^</sup>	52 tyg.	██████	██████	██████	██████	<b>0,61 (0,44; 0,85),</b> NNT = 12 (8; 35)*	
ASCEND	52 tyg.	46/278	16,5	88/277	31,8	<b>0,52 (0,38; 0,71),</b> NNT = 7 (5; 13)*	<b>0,62 (0,51; 0,76),</b> NNT = 9 (7; 15), p < 0,0001*; HR = 0,48 (0,37; 0,63), p < 0,0001 <sup>##</sup>
CAPACITY 2 <sup>^</sup>	72 tyg.	35/174	20	60/174	35	<b>0,58 (0,41; 0,84),</b> NNT = 7 (5; 20)*; p = 0,001; różnica ods. (95% CI): -14,4 (-21,3; -7,4) [p.p.] <sup>#</sup>	
CAPACITY 1 <sup>^</sup>	72 tyg.	39/171	23	46/173	27	0,86 (0,59; 1,24)*; p = 0,440; różnica ods. (95% CI): -3,8 (-10,2; 2,7) [p.p.] <sup>#</sup>	
<b>Podgrupa chorych ze zmniejszeniem %FVC o <math>\geq 10\%</math> w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia</b>							
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015)	24 tyg. <sup>‡</sup>	2/34	5,9	19/68	27,9%	<b>0,21 (0,05; 0,85),</b> NNT = 5 (3; 12)*; p = 0,009; wzgl. redukcja odsetka: 78,9%	-
<b>Podgrupa chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy</b>							
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015a)	24 tyg. <sup>‡‡</sup>	4/44	9,1	16/49	32,7	<b>0,28 (0,10; 0,77),</b> NNT = 5 (3; 13)*; wzgl. redukcja odsetka: 72,2%	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wystąpienie spadku %FVC o  $\geq 10\%$ , zgonu lub przeszczepienie płuc (źródło: *Clinical Trials*);

<sup>\$</sup> obliczono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *InterMune 2014* i publikacji badania ASCEND (King 2014);

<sup>#</sup> celem przedstawienia porównania PIR vs PLC podane w publikacji *Noble 2011* wartości pomnożono przez -1;

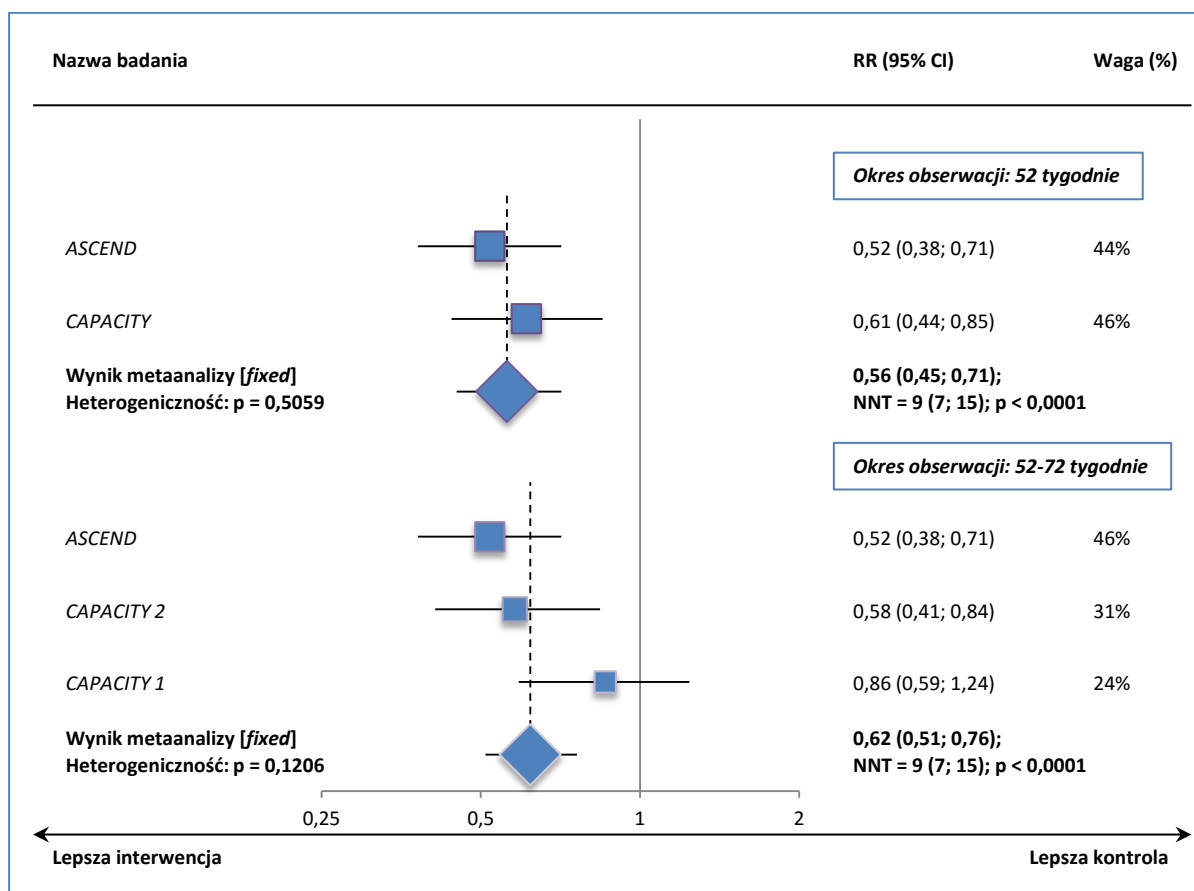
<sup>##</sup> dane przedstawiono w doniesieniu *Noble 2014a*;

<sup>‡</sup> okres obserwacji uwzględniony w analizie – 6 kolejnych miesięcy po okresie pierwszego półrocza, w trakcie którego analizowano występowanie spadku %FVC o  $\geq 10\%$  kwalifikujące chorego do wyróżnionej podgrupy;

<sup>‡‡</sup> począwszy od pierwszej wizyty kontrolnej w ramach badania następującej po dacie hospitalizacji; brakujące dane z powodu zgonu zastępowano najniższą dostępną wartością, a z innych powodów – średnią wartością obliczoną dla 3 pacjentów z najniższą sumą kwadratów zmian FVC w trakcie wszystkich wizyt kontrolnych.



Wykres 12. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia spadku %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.



### Spadek FVC o $> 200$ ml

W badaniu SP2 odsetek chorych z ubytkiem FVC o  $> 200$  ml wynosił 13% w grupie pirfenidonu i 36% w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,73), NNT = 5 (95% CI: 3; 18). Dane dotyczące powyższego punktu końcowego odnaleziono w przeglądzie systematycznym Loveman 2015 (publikacja Loveman 2015a).

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych ze spadkiem FVC o  $> 200$  ml; pirfenidon vs placebo; badanie SP2.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RB (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%	
SP2†	bd.	9/72	13	12/33*	36	<b>0,34 (0,16; 0,73), NNT = 5 (3; 18)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane przedstawiono w przeglądzie Loveman 2015 (publikacja Loveman 2015a opisująca aktualizację wyników wyszukiwania).

## Brak spadku %FVC

### Populacja ogółem

Wynik metaanalizy badań *ASCEND* i *CAPACITY* wskazuje na istotnie większy odsetek chorych z brakiem spadku %FVC ( [redacted] ) w grupie pirfenidonu w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w 52. tygodniu (RB = 1,73 [95% CI: 1,02; 2,93], p = 0,0426), jak i w okresie 52-72 tygodni obserwacji (RB = 1,67 [95% CI: 1,11; 2,51], p = 0,0145).

### Dodatkowe analizy w podgrupach chorych

Pomiędzy 6. a 12. miesiącem obserwacji częstość występowania braku spadku %FVC u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy odnotowano ubytek %FVC o  $\geq 10\%$ , była zbliżona w przypadku terapii pirfenidonem w porównaniu do placebo, p = 0,059 (wynik istotny statystycznie w obliczeniach autorów raportu: RB = 1,54 [95% CI: 1,02; 2,32], NNT = 5 [95% CI: 3; 243]).

Podobnie w podgrupie z koniecznością hospitalizacji (z jakiegokolwiek powodu) w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, stosowania pirfenidonu w porównaniu do placebo wiązało się z brakiem istotnych różnic w odsetku pacjentów z brakiem ubytku FVC, odpowiednio 34,1% vs 24,5%, RB = 1,39 (95% CI: 0,73; 2,64) (w okresie 6. miesięcy po hospitalizacji).

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z brakiem spadku %FVC; pirfenidon vs placebo; badania *ASCEND* i *CAPACITY*.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RB (95% CI)*	Wynik metaanalizy RB (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%		
<b>Populacja ogółem</b>							
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	63/278	22,7	27/277	9,7	<b>2,32 (1,53; 3,53),</b> NNT = 8 (6; 15)	<b>1,73 (1,02; 2,93),</b> NNT = 10 (7; 17), p = 0,0426
<i>CAPACITY</i>	52 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<b>1,36 (1,07; 1,73),</b> NNT = 12 (7; 54)	
<i>ASCEND</i>	52 tyg.	63/278	22,7	27/277	9,7	<b>2,32 (1,53; 3,53),</b> NNT = 8 (6; 15)	<b>1,67 (1,11; 2,51),</b> NNT = 11 (7; 22), p = 0,0145
<i>CAPACITY 2</i>	72 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<b>1,75 (1,11; 2,76),</b> NNT = 10 (6; 46)	
<i>CAPACITY 1</i>	72 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,17 (0,80; 1,71), NS	
<b>Podgrupa chorych ze zmniejszeniem %FVC o <math>\geq 10\%</math> w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia</b>							
<i>ASCEND,</i> <i>CAPACITY</i> (Nathan 2015)	24 tyg. <sup>###</sup>	20/34	58,8	26/68	38,2	<b>1,54 (1,02; 2,32),</b> NNT = 5 (3; 243)*; p = 0,059; wzgl. redukcja odsetka: 53,8%	-

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RB (95% CI)*	Wynik metaanalizy RB (95% CI)*
		n/N	%	n/N	%		
<b>Podgrupa chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy</b>							
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015a)	24 tyg.^	15/44	34,1	12/49	24,5	1,39 (0,73; 2,64), NS*; wzgl. redukcja odsetka: 39,2%	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ obliczono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *InterMune 2014* i publikacji badania ASCEND (King 2014);

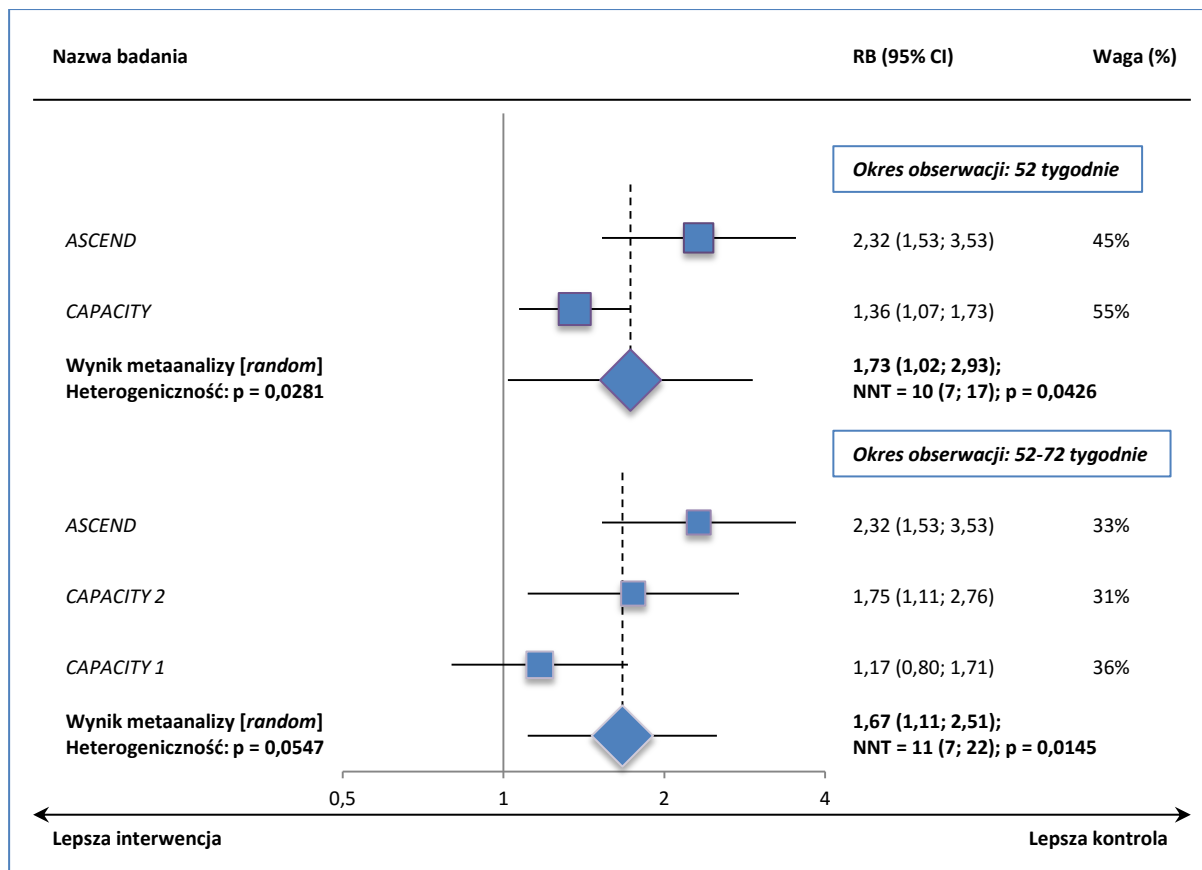
# nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014a*);

## okres obserwacji uwzględniony w analizie – 6 kolejnych miesięcy po okresie pierwszego półrocza, w trakcie którego analizowano występowanie spadku %FVC o  $\geq 10\%$  kwalifikujące chorego do wyróżnionej podgrupy;

^ począwszy od pierwszej wizyty kontrolnej w ramach badania następującej po dacie hospitalizacji; brakujące dane z powodu zgonu zastępowano najniższą dostępną wartością, a z innych powodów – średnią wartością obliczoną dla 3 pacjentów z najniższą sumą kwadratów zmian FVC w trakcie wszystkich wizyt kontrolnych;

NS nieistotne statystycznie.

Wykres 13. Wynik metaanalizy prawdopodobieństwa wystąpienia braku spadku %FVC; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.



Bezwzględna zmiana FVC wyrażonej jako % wartości należnej

Populacja ogółem

Metaanaliza wyników badań ASCEND i CAPACITY wskazuje

W przypadku 72 tygodni obserwacji, różnica pomiędzy grupami nie była znamienne, ale wynik metaanalizy był na granicy istotności, WMD = 2,70 p.p. [95% CI: -0,04 5,44] (w obliczeniach autorów badań *CAPACITY* różnica była znamienna i wskazywała na korzyść pirfenidonu,  $p = 0,005$ ). Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli, a wynik metaanalizy zawiera Wykres 14.

**Podgrupa chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia**

W 6. miesiącu po hospitalizacji mediana zmian wartości %FVC wynosiła -1,8 p.p. i -4,2 p.p., odpowiednio w grupie pirfenidonu i placebo, względna różnica median wyniosła 57,1%, przy czym nie podano czy różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Tabela 35. Bezwzględna zmiana %FVC; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
		N	średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	średnia zmiana (SD) [p.p.]		
<b>Populacja ogółem</b>							
ASCEND	52 tyg.	278	-6,2	277	-10,9	<b>4,8 (bd.), <math>p &lt; 0,001</math></b>	
CAPACITY 2	52 tyg.	174	-4,4	174	-9,2	<b>-4,8* (bd.), <math>p = 0,0009</math></b>	
CAPACITY 1	52 tyg.	171	-5,0	173	-6,9	<b>-1,9* (bd.), <math>p = 0,0048</math></b>	
CAPACITY 2 <sup>#</sup>	72 tyg.					<b>4,4 (0,7; 9,1)*; <math>p = 0,001</math></b>	2,70 (-0,04; 5,44), $p = 0,0533^{*,§}$
CAPACITY 1 <sup>#</sup>	72 tyg.					0,6 (-3,5; 4,7)*; $p = 0,501^{##}$	
<b>Podgrupa chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy</b>							
ASCEND, CAPACITY (Nathan 2015a)	24 tyg. <sup>§§</sup>	44	-1,8 (-4,6; 2,0); (-56,3 do 11,5) <sup>†</sup>	49	-4,2 (-38,5; -0,2); (-80,6 do 8,3) <sup>†</sup>	względna różnica median: 57,1%	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ nieopublikowane dane, dostarczone przez Zamawiającego (*InterMune 2014a*);

# dane przedstawiono w doniesieniu *Berry 2015a*;

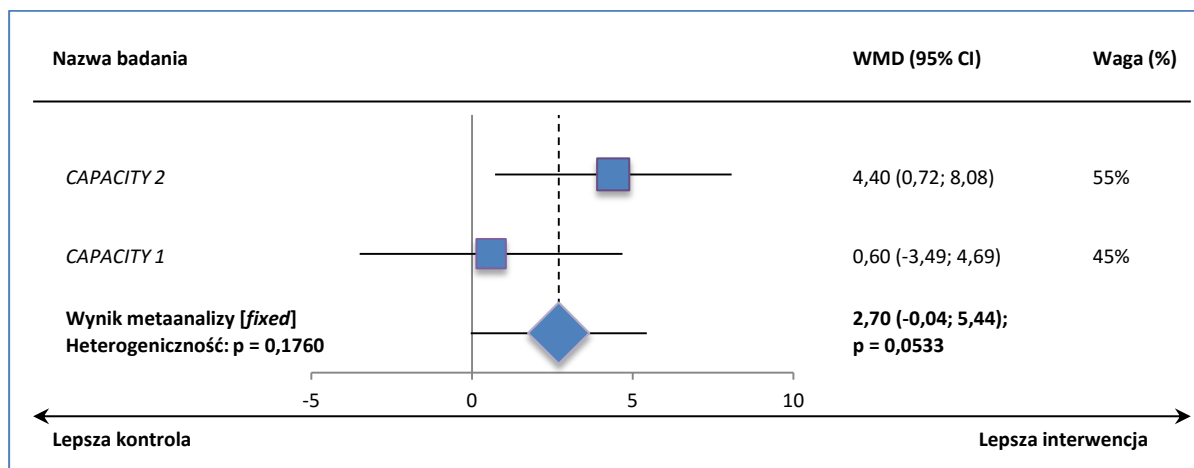
##

§ wyniki łącznej (ang. *pooled*) analizy badań *CAPACITY* przedstawiony w publikacji *Noble 2011* był istotny statystycznie,  $p = 0,005$ ;

§§ począwszy od pierwszej wizyty kontrolnej w ramach badania następującej po dacie hospitalizacji; brakujące dane z powodu zgonu zastępowano najniższą dostępną wartością, a z innych powodów – średnią wartością obliczoną dla 3 pacjentów z najniższą sumą kwadratów zmian FVC w trakcie wszystkich wizyt kontrolnych;

† mediana (95% CI); (zakres).

Wykres 14. Wynik metaanalizy różnicy średnich bezwzględnych zmian %FVC; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie.



### Spadek FVC

#### Populacja ogółem

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]. Dane dotyczące oceny zmian FVC zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Spadek FVC; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
		N	średnia zmiana [ml]	N	średnia zmiana [ml]		
ASCEND	52 tyg.	278	-235	277	-428	<b>193 (bd.); p &lt; 0,001;</b> wzgl. różnica: 45,1%	[Redacted]
CAPACITY	52 tyg.	345	bd.	347	bd.	bd.	[Redacted]
ASCEND	52 tyg.	278	-235	277	-428	<b>193 (bd.); p &lt; 0,001;</b> wzgl. różnica: 45,1%	[Redacted]
CAPACITY 2 <sup>^</sup>	72 tyg.	174	[Redacted]	174	[Redacted]	[Redacted] wzgl. różnica: 33,1%	bd.
CAPACITY 1 <sup>^</sup>	72 tyg.	171	[Redacted]	173	[Redacted]	[Redacted] wzgl. różnica: -1,4%	[Redacted]

<sup>^</sup> nieopublikowane dane, dostarczone przed Zamawiającego (InterMune 2014);

# [Redacted]

## [Redacted]

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

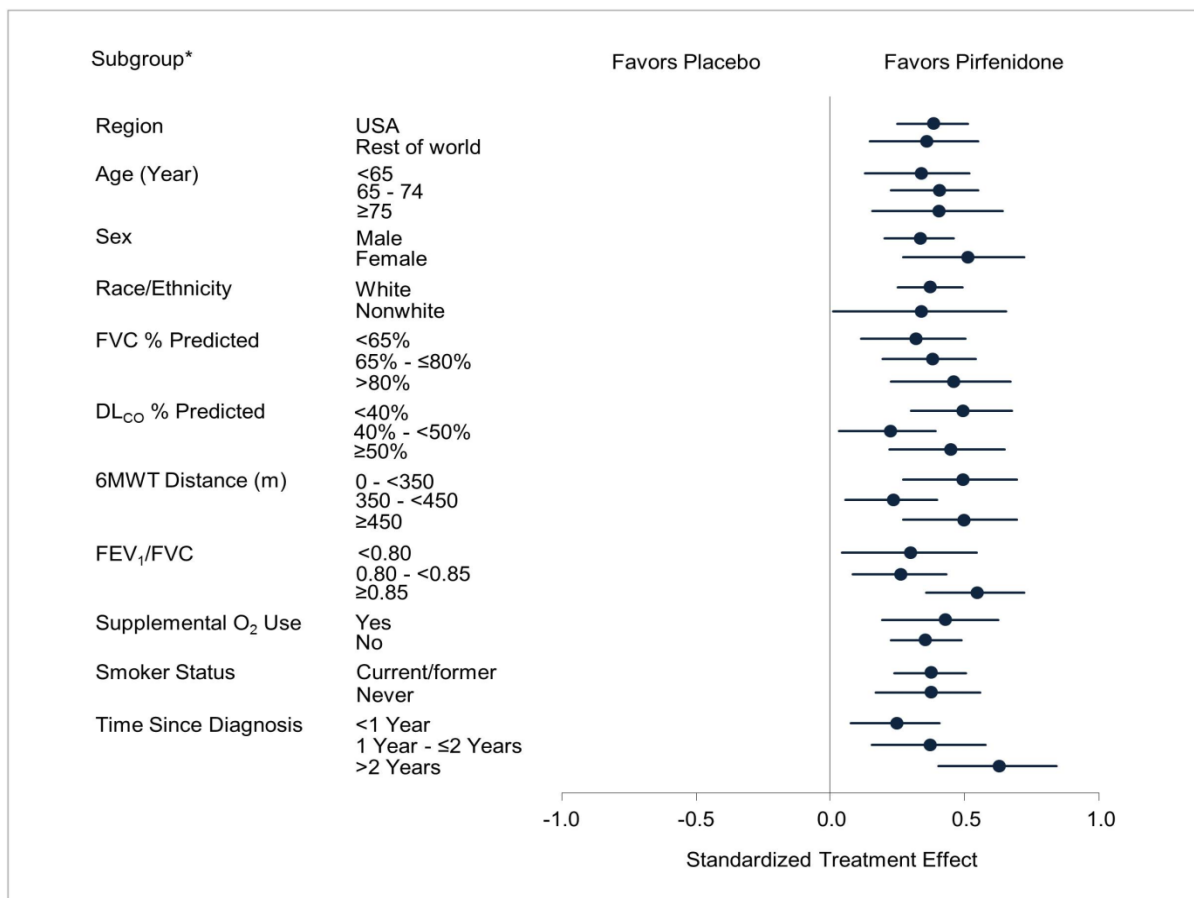
### Analiza w podgrupach chorych

Dla okresu obserwacji 52 tygodni

Szczegóły analizy zamieszczono

na poniższym wykresie.

Wykres 15. Analiza spadku FVC w określonych podgrupach chorych łącznie w badaniach ASCEND i CAPACITY; okres obserwacji: 52 tygodnie; dodatkowe materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014.



### Liniowy spadek FVC

Wyniki badania ASCEND wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść pirfenidonu, w analizie liniowego spadku FVC. Szczegółowe dane zawiera Tabela 37.

Tabela 37. Liniowy spadek FVC; pirfenidon vs placebo; badanie ASCEND.

Badanie	Okres obserwacji	N	PIR		PLC		MD (95% CI)
			liniowa zmiana	N	liniowa zmiana	N	
ASCEND	52 tyg.	278	-164	277	-280		<b>116 (bd.); p &lt; 0,001;</b> wzgl. różnica: 41,5%

1.5.3.5.1. Wydłużona faza badań CAPACITY (RECAP)

[Redacted text block]

**Chorzy otrzymujący pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę w badaniu RECAP i placebo w badaniach CAPACITY – okres leczenia uwzględniony w analizie: 60 tygodni**

W publikacji *Costabel 2014* przedstawiono ocenę częstości występowania redukcji %FVC o  $\geq 10\%$  oraz bezwzględnych zmian tego parametru u chorych otrzymujących pirfenidon w badaniu RECAP, którzy

w ramach badań *CAPACITY* byli włączeni do grup kontrolnych z udziałem placebo. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 38. Analiza zmian FVC u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu *RECAP*.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	<i>RECAP</i>		<i>CAPACITY</i>	
		PIR	PIR	PIR	PBO
<b>Liczba (%) chorych</b>					
Spadek %FVC o $\geq 10\%$	12 tyg.	5*/178 (2,8%)	12*/345 (3,5%)	14*/347 (4,0%)	
	36 tyg.	13*/178 (7,3%)	31*/345 (9,0%)	54*/347 (15,6%)	
	60 tyg.	29*/178 (16,3%)	58*/345 (16,8%)	86*/347 (24,8%)	
<b>Średnia [p.p.]</b>					
Zmiana %FVC	36 tyg.	-2,5 (N = 178)	-2,6 (N = 345)	-6,1 (N = 347)	
	60 tyg.	-5,9 (N = 178)	-7,0 (N = 345)	-9,4 (N = 347)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *RECAP* po 60 tygodniach stosowania pirfenidonu odsetek chorych ze spadkiem należnej FVC o  $\geq 10\%$  wynosił 16,3%, a bezwzględna zmiana tego parametru w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -2,5 p.p. (zmiany podobne jak w wyniku stosowania leku w ramach fazy z randomizacją/podwójnym zaślepieniem w badaniach *CAPACITY*, odpowiednio odsetek 15,6% i bezwzględna zmiana -2,6 p.p.). Wielkość zmian FVC w 12. i 36. tygodniu była zbliżona pomiędzy porównywanymi etapami leczenia – pirfenidon stosowany w ramach fazy OLE vs w trakcie fazy podwójnie zaślepionej.

W trakcie stosowania pirfenidonu w badaniu *RECAP* odnotowano mniejszy ubytek %FVC w porównaniu do zmian tego parametru u chorych w grupach placebo badań *CAPACITY*.

### 1.5.3.6. Pojemność życiowa płuc (VC)

Metaanaliza danych z badań *SP2* (dla 36 tygodnia) oraz *SP3* (dla 52 tygodnia) wskazuje na istotnie statystycznie mniejszy średni ubytek pojemności życiowej płuc (VC, z ang. *vital capacity*) w przypadku zastosowania pirfenidonu w porównaniu do placebo, WMD = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,12), p = 0,0006.

Dodatkowo w badaniu *SP3* istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść pirfenidonu, wykazano w podgrupie chorych z najniższą  $Sp_{O_2} < 90\%$  podczas 6MWT i  $\%VC \geq 70\%$  (p = 0,0359 dla zmian VC wyrażonych w litrach, p = 0,0555 dla zmian VC jako % wartości należnej; zgodnie z przyjętym poziomem istotności: p = 0,1, wyniki były istotny statystycznie), w pozostałych podgrupach chorych różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Szczegóły zawiera Tabela 39.



Tabela 39. Zmiana VC; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Rodzaj analizy	PIR		PLC		MD (95% CI)
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>Populacja ogółem – zmiana VC [I]</b>							
SP2	24 tyg.	Populacja ogółem	72	-0,01 (0,21)	35	-0,08 (0,19)	0,07 (-0,01; 0,15)*; p = 0,0995
	36 tyg.			-0,03 (0,22)		-0,13 (0,19)	<b>0,10 (0,02; 0,18)*;</b> <b>p = 0,0366</b>
SP3 <sup>S</sup>	52 tyg.	Populacja ogółem <sup>SS</sup>	104	-0,09 (0,20*)	103	-0,16 (0,20*)	<b>0,07 (0,01; 0,13)<sup>##</sup>;</b> <b>p = 0,0416</b>
<b>Wynik metaanalizy</b>		<b>Populacja ogółem (okres obserwacji: 36-52 tyg.)</b>	<b>176*</b>	<b>bd.</b>	<b>138*</b>	<b>bd.</b>	<b>WMD = 0,08 (0,03; 0,12), p = 0,0006<sup>SS</sup></b>
<b>Analiza w podgrupach chorych</b>							
<b>Zmiana VC [I]</b>							
SP3 <sup>S</sup>	52 tyg.	SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i %VC ≥ 70%	35	-0,072 (0,20*)	32	-0,090 (0,20*)	0,02 (-0,08; 0,11)*; p = 0,7035
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i %VC < 70%	9	-0,263 (0,22*)	9	-0,225 (0,22*)	-0,04 (-0,24; 0,17)*; p = 0,7181
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i %VC ≥ 70%	36	-0,050 (0,29*)	36	-0,199 (0,29*)	<b>0,15 (0,02; 0,28)*;</b> <b>p = 0,0359</b>
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i %VC < 70%	23	-0,148 (0,24*)	36	-0,168 (0,24*)	0,02 (-0,11; 0,15)*; p = 0,7768
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> ≥ 70%	43	-0,115 (0,21*)	36	-0,137 (0,21*)	0,02 (-0,07; 0,11)*; p = 0,6423
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> < 70%	1	nd.	5	nd.	-
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> ≥ 70%	42	-0,115 (0,28*)	56	-0,199 (0,28*)	0,08 (-0,03; 0,20)*; p = 0,1509
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> < 70%	15	-0,014 (0,26*)	6	-0,135 (0,26*)	0,12 (-0,13; 0,37)*; p = 0,3456
<b>Bezwzględna zmiana %VC [p.p.]</b>							
SP3 <sup>SS</sup>	52 tyg.	SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i %VC ≥ 70%	35	-2,083 (6,33*)	32	-2,801 (6,30*)	0,72 (-2,31; 3,74)*; p = 0,6438
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i %VC < 70%	9	-9,084 (7,34*)	9	-7,167 (7,35*)	-1,92 (-8,70; 4,87)*; p = 0,5902
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i %VC ≥ 70%	36	-1,737 (9,41*)	36	-6,080 (9,41*)	4,343 [-0,004; 8,690]*; p = 0,0555
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i %VC < 70%	23	-4,143 (7,85*)	26	-5,669 (7,99*)	1,53 (-2,92; 5,97)*; p = 0,5037
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> ≥ 70%	43	-3,486 (6,64*)	36	-4,544 (6,64*)	1,06 (-1,88; 4,00)*; p = 0,4833
		SpO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> < 70%	1	nd.	5	nd.	-
		SpO <sub>2</sub> < 90% <sup>#</sup> i PaO <sub>2</sub> ≥ 70%	42	-3,755 (8,94*)	5	-6,124 (2,68*)	2,37 (-1,21; 5,95)*; p = 0,1975

Badanie	Okres obserwacji	Rodzaj analizy	PIR		PLC		MD (95% CI)
			N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
		Sp <sub>O2</sub> < 90% <sup>#</sup> i Pa <sub>O2</sub> < 70%	15	-0,204 (7,90*)	6	-3,964 (7,91*)	3,76 (-3,73; 11,25)*; p = 0,3364

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\$ w badaniu przyjęto poziom istotności statystycznej w badaniu p = 0,10; wyniki głównej analizy przedstawiono w publikacji *Taniguchi 2010*, wyniki analizy w podgrupach w publikacji *Azuma 2011*;

\$\$ przedstawiono porównanie skorygowanych średnich zmian pomiędzy grupami z użyciem modelu ANCOVA (z wyjściową wartością VC jako kowariatą);

\$\$\$ ocena heterogeniczności danych [*fixed*]: p = 0,5466;

# najniższa wartość Sp<sub>O2</sub> podczas testu 6MET;

## obliczono z użyciem przedstawionego w badaniu SE = 0,03.

Ponadto w badaniu SP3 nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w ocenie odsetka chorych z poprawą VC o  $\geq 10\%$ , stabilną zmianą ( $\pm 10\%$ ) lub pogorszeniem o 10% wartości tego parametru. W dodatkowej publikacji *Azuma 2011* podano informację o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pirfenidonom a placebo w częstości występowania poszczególnych kategorii zmian VC (poprawa, brak zmian, pogorszenie) w podgrupie chorych z najniższym Sp<sub>O2</sub> < 90% podczas 6MET i %VC  $\geq 70\%$ , p = 0,0691.

W analizie *post-hoc* ryzyko wystąpienia pogorszenia VC o co najmniej 5% w 52. tygodniu obserwacji było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych pirfenidonom w porównaniu do pacjentów stosujących placebo, RR = 0,665, p = 0,0053. Różnice pomiędzy grupami obserwowano w każdym z analizowanych punktów czasowych, RR < 1,0 i p < 0,05 (*Taniguchi 2011*). Szczegółowe dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami VC; pirfenidon vs placebo; badanie SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana VC	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
<b>Główna analiza (<i>Taniguchi 2010</i>)</b>							
		poprawa o $\geq 10\%$	4/105*	3,8	7/103*	6,8	0,56 (0,17; 1,86), NS
SP3	52 tyg.	stabilna zmiana (< 10%)	72/105*	68,6	58/103*	56,3	1,22 (0,98; 1,51), NS
		pogorszenie o $\geq 10\%$	29/105*	27,6	38/103*	36,9	0,75 (0,50; 1,12), NS
<b>Analiza <i>post-hoc</i> (<i>Taniguchi 2011</i>)</b>							
	12 tyg.		bd.	bd.	bd.	bd.	0,578 (bd.); p = 0,0136
	28 tyg.		bd.	bd.	bd.	bd.	0,640 (bd.); p = 0,0447
SP3	40 tyg.	pogorszenie o $\geq 5\%$	bd.	bd.	bd.	bd.	0,671 (bd.); p = 0,0166
	52 tyg.		bd.	bd.	bd.	bd.	0,665 (bd.); p = 0,0053

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.7. Całkowita pojemność życiowa płuc (TLC)

Po okresie obserwacji 36-52 tygodni średni ubytek pojemności życiowej płuc (TLC, z ang. *total lung capacity*) nie różnił się statystycznie u chorych leczonych pirfenidonem w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo,  $p = 0,1659$  (SP, SP3). Szczegółowe dane zestawiono w Tabeli 41.

Tabela 41. Zmiana TLC; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	N	PIR		PLC		MD (95% CI) p	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)*
			średnia zmiana (SD) [I]	N	średnia zmiana (SD) [I]	N		
SP2	24 tyg.	72	-0,02 (0,34)	35	0,00 (0,35)	-0,02 (-0,16; 0,12)*; p = 0,7550	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,1659 <sup>^</sup>	
	36 tyg.		-0,05 (0,39)		-0,09 (0,45)			0,04 (-0,13; 0,21)*; p = 0,6154
SP3	52 tyg.	99	-0,16 (bd.)	99	-0,20 (bd.)	0,04 (-0,02; 0,10)*; p = 0,5344		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczenia przeprowadzono metodą odwrotnych wariancji; ocena heterogeniczności danych [fixed]:  $p = 1,000$ .

Chorzy leczeni pirfenidonem w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo, podobnie często (5,9%) uzyskiwali poprawę TLC o  $\geq 10\%$ . Nie odnotowano statystycznie różnic pomiędzy grupami także w przypadku częstości występowania stabilnej zmiany TLC, 65,3% vs 59,4%, jak i pogorszenia TLC o  $\geq 10\%$ , 28,7% vs 34,7%. Dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami TLC; pirfenidon vs placebo; badanie SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana TLC	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
SP3	52 tyg.	poprawa o $\geq 10\%$	6/101*	5,9	6/101*	5,9	1,00 (0,33; 3,00), NS
		stabilna zmiana (< 10%)	66/101*	65,3	60/101*	59,4	0,06 (-0,07; 0,19), NS
		pogorszenie o $\geq 10\%$	29/101*	28,7	35/101*	34,7	-0,06 (-0,19; 0,07), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.8. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL<sub>CO</sub>)

#### Zmiana DL<sub>CO</sub> wyrażonej jako % wartości należnej

Metaanaliza wyników badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażonej jako % wartości należnej (%DL<sub>CO</sub>) u chorych rasy białej.

Również w populacji chorych rasy azjatyckiej nie odnotowano statystycznie różnic pomiędzy pirfenidonem a placebo pod względem średnich zmian DL<sub>CO</sub>,  $p = 0,073$  (SP2, SP3).

Dane dotyczące oceny analizowanego punktu końcowego w powyższych badaniach zawiera Tabela 43. Wyniki metaanalizy badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 przedstawia Wykres 17.

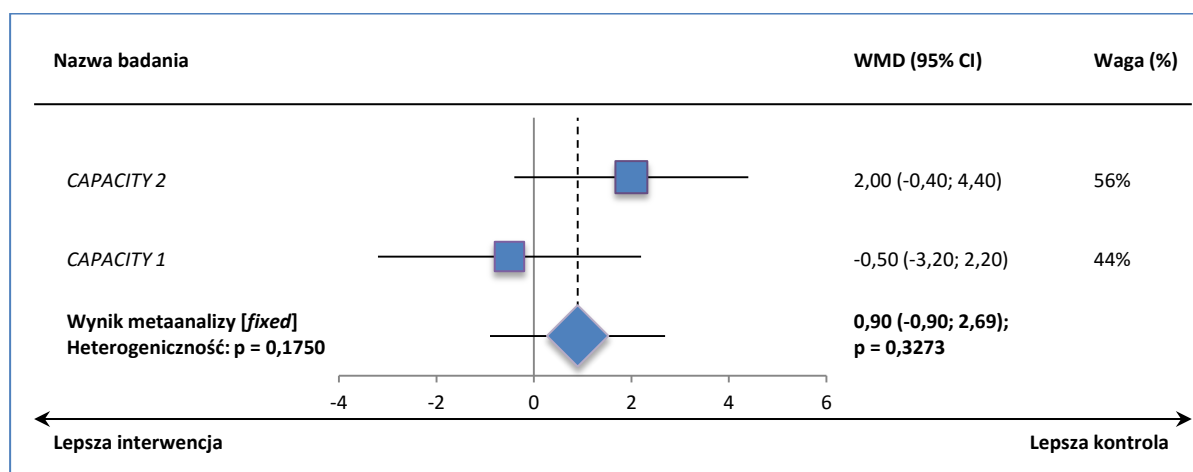
Tabela 43. Bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub>; pirfenidon vs placebo; badania CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	N	PIR		PLC		MD (95% CI)	Wynik metaanalizy WMD (95% CI)
			średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N		
<b>Bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> [p.p.] – populacja chorych rasy białej</b>								
CAPACITY 2	72 tyg.	174	-7,9 (bd.)	174	-9,9 (bd.)	2,0 (-0,4; 4,4); p = 0,145	0,90 (-0,90; 2,69), p = 0,327	
CAPACITY 1	72 tyg.	171	-9,8 (bd.)	173	-9,2 (bd.)	-0,5 (-3,2; 2,2); p = 0,996		
<b>Bezwzględna zmiana DL<sub>CO</sub> [ml/min/mmHg] – populacja chorych rasy azjatyckiej</b>								
SP2	24 tyg.	72	-0,50 (2,07)	35	-0,83 (2,16)	0,33 (-0,53; 1,19)*; p = 0,4894	0,54 (-0,05; 1,13), p = 0,0743 <sup>^</sup>	
	36 tyg.		-0,57 (2,15)		-1,19 (2,30)	0,62 (-0,29; 1,53)*; p = 0,2120		
SP3	52 tyg.	96	-0,88	98	-1,36	0,48 (-0,30; 1,26)*; p = 0,2317		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczenia przeprowadzono metodą odwrotnych wariancji; ocena heterogeniczności [fixed]: p = 0,8189.

Wykres 17. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariancji) różnicy średnich bezwzględnych zmian %DL<sub>CO</sub>; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie.



### Określone zmiany %DL<sub>CO</sub>

W badaniu SP3 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania poszczególnych kategorii zmian %DL<sub>CO</sub>, w tym poprawy, stabilnej zmiany lub pogorszenia wartości tego parametru (Tabela 44).

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami %DL<sub>CO</sub>; pirfenidon vs placebo; badanie SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana %DL <sub>CO</sub>	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
SP3	52 tyg.	poprawa o ≥ 15%	6/98*	6,1	10/100*	10,0	0,61 (0,23; 1,62), NS
		stabilna zmiana (< 15%)	47/98*	48,0	41/100*	41,0	1,17 (0,86; 1,60), NS
		pogorszenie o ≥ 15%	45/98*	45,9	49/100*	49,0	0,94 (0,70; 1,26), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.9. Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>)

#### Zmiana spoczynkowego Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>

Metaanaliza wyników badań SP2 i SP3 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany spoczynkowego ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>) w okresie 36-52 tygodni obserwacji, p = 0,2024. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 45.

 Tabela 45. Zmiana spoczynkowego Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		MD (95% CI)	WMD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD) [mmHg]	N	średnia zmiana (SD) [mmHg]		
SP2	24 tyg.	72	-2,09 (9,71)	35	-3,19 (10,97)	1,10 (-3,17; 5,37); p = 0,6171	1,57 (-0,85; 3,99), p = 0,2042 <sup>^</sup>
	36 tyg.		-2,48 (10,30)		-3,66 (10,43)	1,18 (-3,02; 5,38); p = 0,5981	
SP3	52 tyg.	98	-2,09 (bd.)	103	-3,85 (bd.)	1,76 (-1,20; 4,72)*; p = 0,2433	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczenia wykonano modelem odwrotnych wariacji; ocena heterogeniczności danych [fixed]: p = 0,8249.

Ponadto w badaniu SP3 u 29% chorych leczonych pirfenidonem i u 18,4% chorych w grupie kontrolnej odnotowano poprawę spoczynkowego Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>, stabilną zmianę spoczynkowego Pa<sub>O<sub>2</sub></sub> odpowiednio u 27% i 33% chorych, natomiast pogorszenie wartości tego parametru u 44% i 48,5% chorych. W żadnym z porównań różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

 Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami spoczynkowego Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>; pirfenidon vs placebo; badanie SP3.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana Pa <sub>O<sub>2</sub></sub>	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
SP3	52 tyg.	poprawa o ≥ 4 Torr <sup>#</sup>	29/100*	29,0	19/103*	18,4	1,57 (0,95; 2,62), NS
		stabilna zmiana (< 4 Torr <sup>#</sup> )	27/100*	27,0	34/103*	33,0	0,82 (0,54; 1,25), NS

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana zmiana Pa <sub>O</sub> <sub>2</sub>	PIR		PLC		RR/RB (95% CI)*
			n/N	%	n/N	%	
		pogorszenie o ≥ 4 Torr <sup>#</sup>	44/100*	44,0	50/103*	48,5	0,91 (0,67; 1,22), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# 1 Torr odpowiada 1 mmHg (NPL 2015);

NS nieistotne statystycznie.

### 1.5.3.10. Ocena morfologii płuc w badaniu HRCT

Wyniki badania SP2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których odnotowano poprawę morfologii płuc zdefiniowaną jako redukcja zagęszczeń siateczkowatych lub typu „matowa szyba”, w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, z ang. *high-resolution computed tomography*),  $p = 0,09$  (Tabela 47).

Ponadto wiadomo, że w badaniu CAPACITY 1 nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy pirfenidonom podawanym w dawce 2403 mg/dobę a placebo w ocenie włóknienia płuc w badaniu HRCT,  $p = 0,894$ .

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z poprawą morfologii płuc w badaniu HRCT; pirfenidon vs placebo; badanie SP2.

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RB (95% CI)
		n/N	%	n/N	%	
SP2	24 tyg.	10/65	15	2/29	7	2,23 (0,52; 9,55)*; $p = 0,09$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.5.3.11. Jakość życia

Powyższy punkt końcowy oceniano jedynie w badaniu SP2, gdzie po 9 miesiącach leczenia nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu pirfenidonu na w porównaniu do placebo na jakość życia ocenianej według kwestionariusza CRQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*),  $p = 0,8720$ .

### 1.5.3.12. Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej pirfenidonu stosowanego w populacji chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc

Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie 5 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych: ASCEND (King 2014, doniesienia: Berry 2015, Berry 2015a, King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b), trwającego 52 tygodnie, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 (Noble 2011, doniesienia: Berry 2015, Berry 2015a, Noble 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Sahn 2011), trwających 72 tygodnie, SP2 (Azuma 2005), trwającego 36 tygodni oraz SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011), trwającego 52 tygodnie, oraz odnalezionych opracowań wtórnych i materiałów przekazanych przez Zamawiającego.

Mając na celu ocenę skuteczności klinicznej pirfenidonu, autorzy analizy przeprowadzili metaanalizę wyników badań *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2* oraz *ASCEND*, które uznano za homogeniczne. Osobnej metaanalizie poddano azjatyckie badania *SP2* i *SP3* (z uwagi na istotne różnice w stosunku do badań włączających chorych rasy białej). Oceny dokonano w oparciu o analizę liczby zgonów ze wszystkich przyczyn, liczby zgonów związanych z IPF, przeżycia wolnego od progresji, wyników testu 6-minutowego marszu, duszności, pogorszenia objawów IPF, ostrego zaostrzenia IPF, natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC), zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ), saturacji krwi tlenem ( $Sp_{O_2}$ ), ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej ( $Pa_{O_2}$ ), poprawy morfologii płuc w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości.

Jakość danych opublikowanych w badaniach *ASCEND*, *CAPACITY*, *SP2* i *SP3* oceniono według zaleceń GRADE. Jako wysoką uznano jakość punktów końcowych, takich jak:

- śmiertelność ogółem;
- śmiertelność związana z IPF;
- przeżycie wolne od progresji;
- odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon;
- odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu o  $\geq 50$  m lub zgon;
- zmiany FVC wyrażonej w ml lub jako % wartości należnej
- zmiany dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu;

Jako średnią uznano jakość następujących punktów końcowych:

- zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ;
- wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon;
- czas do pogorszenia IPF;
- ostre zaostrzenie IPF;
- zmiana VC;
- zmiana  $DL_{CO}$  wyrażonej jako % wartości należnej;
- zmiana najniższej  $Sp_{O_2}$  podczas 6MWT/6MET;
- zmiana TLC;
- zmiana spoczynkowego  $Pa_{O_2}$ ;
- poprawa morfologii płuc w badaniu HRCT.



Przeprowadzona analiza dla populacji chorych rasy białej wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść pirfenidonu względem placebo dla większości raportowanych punktów końcowych. Znamienne różnice pomiędzy grupami wykazano zarówno dla istotnych klinicznie punktów końcowych (tj. śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z IPF, przeżycie wolne od progresji choroby, zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu, zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgon, spadek %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon), jak i zastępczych punktów końcowych (wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon). W przypadku analizy śmiertelności ogółem lub związanej z IPF, a także analizy przeżycia wolnego od progresji, dostępne dane potwierdzają skuteczność kliniczną pirfenidonu w dłuższym okresie obserwacji (do 120 tygodni) (*ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*).

Ocena skuteczności przeprowadzona dla chorych rasy azjatyckiej ograniczała się do analizy kilku punktów końcowych i jedynie w przypadku zmian VC wykazano istotny statystycznie efekt pirfenidonu w porównaniu do placebo w postaci zmniejsza spadku wartości tego parametru w okresie 36-52 tygodni terapii. W analizie pozostałych punktów końcowych (zmiana TLC, %DL<sub>CO</sub> najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET oraz spoczynkowego Pa<sub>O2</sub>) różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo w odnalezionych badaniach klinicznych z randomizacją przedstawiono zbiorczo w poniższej tabeli.

*Tabela 48. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; badania ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3.*

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Efekt względny (95% CI) <sup>^</sup>	p
Śmiertelność ogółem (w trakcie trwania badania)	<i>ASCEND</i> , <i>CAPACITY 1</i> , <i>CAPACITY 2</i> <sup>^^</sup>	52 T	<b>HR = 0,52 (0,32; 0,87)</b>	<b>0,011</b>
		52-72 T	<b>HR = 0,63 (0,41; 0,98)</b>	<b>0,0404</b>
		52-84 T	<b>HR = 0,63 (0,41; 0,97)</b>	<b>0,0329</b>
		52-120 T	HR = 0,69 (0,46; 1,05)	0,0789
Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia)	<i>ASCEND</i> , <i>CAPACITY 1</i> , <i>CAPACITY 2</i> <sup>^^</sup>	52 T	<b>HR = 0,45 (0,24; 0,83)</b>	<b>0,009</b>
		52-72 T	<b>HR = 0,52 (0,30; 0,89)</b>	<b>0,0154</b>
		52-84 T	<b>HR = 0,55 (0,33; 0,91)</b>	<b>0,0190</b>
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie trwania badania)	<i>ASCEND</i> , <i>CAPACITY 1</i> , <i>CAPACITY 2</i> <sup>^^</sup>	52-120 T	<b>HR = 0,61 (0,37; 0,99)</b>	<b>0,0420</b>
		52 T	<b>HR = 0,35 (0,17; 0,72)</b>	<b>0,003</b>
		52-72 T	<b>HR = 0,48 (0,27; 0,85)</b>	<b>0,0107</b>
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia)	<i>ASCEND</i> , <i>CAPACITY 1</i> , <i>CAPACITY 2</i> <sup>^^</sup>	52-84 T	<b>HR = 0,49 (0,28; 0,85)</b>	<b>0,0089</b>
		52-120 T	<b>HR = 0,55 (0,33; 0,93)</b>	<b>0,0237</b>
		52 T	<b>HR = 0,32 (0,14; 0,76)</b>	<b>0,006</b>
		52-72 T	<b>HR = 0,40 (0,20; 0,80)</b>	<b>0,0072</b>



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Efekt względny (95% CI)^	p
Przeżycie wolne od progresji choroby		52-84 T	<b>HR = 0,42 (0,22; 0,80)</b>	<b>0,0065</b>
		52-120 T	<b>HR = 0,47 (0,25; 0,87)</b>	<b>0,0132</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52 T	<b>HR = 0,62 (0,51; 0,75)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
		52-72 T	<b>HR = 0,62 (0,52; 0,75)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
		52-120 T	<b>HR = 0,65 (0,55; 0,78)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	SP3	52 T	<b>HR = 0,45 (0,11; 0,79)</b>	<b>0,028</b>
Średnia zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]	ASCEND, CAPACITY	48-52 T	<b>WMD = 21,36 (9,50; 33,22)</b>	<b>0,0004</b>
		52 T	<b>WMD = 22,9 (10,22; 35,58)</b>	<b>0,0004</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52-72 T	<b>WMD = 24,88 (9,39; 40,37)</b>	<b>0,0016</b>
Zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT o $\geq 50$ m lub zgon [% chorych]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>RR = 0,72 (0,60; 0,85)</b>	<b>0,0002</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52-72 T	<b>RR = 0,73 (0,63; 0,85)</b>	<b>0,0001</b>
			<b>HR = 0,68 (0,56; 0,83)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Średnia zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ [pkt.]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>WMD = -3,2 (-0,04; -6,36)</b>	<b>0,047</b>
	CAPACITY 1, CAPACITY 2	72 T	WMD = -2,57 (-6,46; 1,32)	0,1950
Zwiększenie nasilenia duszności o $\geq 20$ pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon [% chorych]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>RR = 0,76 (0,64; 0,92)</b>	<b>0,0036</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52-72 T	<b>RR = 0,83 (0,70; 0,98)</b>	<b>0,0316</b>
Czas do wystąpienia pogorszenia objawów IPF	CAPACITY 1, CAPACITY 2	72 T	HR = 0,78 (0,54; 1,14)	0,1991
Ostre zaostrzenie objawów IPF	SP2, SP3	36-52 T	RR = 0,29 (0,01; 8,11)	0,4675
	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>RR = 0,56 (0,45; 0,71)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52-72 T	<b>RR = 0,62 (0,51; 0,76)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Spadek %FVC o $\geq 10\%$ lub zgon <sup>5</sup> [% chorych]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>RB = 1,73 (1,02; 2,93)</b>	<b>0,0426</b>
	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	52-72 T	<b>RB = 1,67 (1,11; 2,51),</b>	<b>0,0145</b>
Brak spadku %FVC [% chorych]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>WMD = 4,0 (bd.)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	CAPACITY 1, CAPACITY 2	72 T	WMD = 2,70 (-0,04; 5,44)	0,0533
Średnia bezwzględna zmiana %FVC [p.p.]	ASCEND, CAPACITY	52 T	<b>WMD = 148 (bd.)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	ASCEND	52 T	<b>MD = 116 (bd.)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Średni liniowy spadek FVC	ASCEND	52 T	<b>MD = 116 (bd.)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Średnia zmiana VC [ml]	SP2, SP3	36-52 T	<b>WMD = 0,08 (0,03; 0,12)</b>	<b>0,0006</b>
Średnia zmiana TLC [ml]	SP2, SP3	36-52 T	WMD = 0,04 (-0,02; 0,10)	0,1659
Średnia bezwzględna zmiana %DL <sub>CO</sub> [p.p.]	CAPACITY 1, CAPACITY 2	72 T	WMD = 0,90 (-0,90; 2,69)	0,327
Średnia bezwzględna zmiana DL <sub>CO</sub> [ml/min/mmHg]	SP2, SP3	36-52 T	WMD = 0,54 (-0,05; 1,13)	0,0743

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Efekt względny (95% CI) <sup>^</sup>	p
Średnia zmiana najniższej Sp <sub>O2</sub> podczas 6MWT/6MET <sup>§§</sup> [p.p.]	CAPACITY 1, CAPACITY 2	72 T	WMD = 0,27 (-0,50; 1,04)	0,4954
	SP2, SP3	36-52 T	WMD = 0,53 (-1,01; 2,07)	0,5001
Średnia zmiana spoczynkowego Pa <sub>O2</sub> [mmHg]	SP2, SP3	36-52 T	WMD = 1,57 (-0,85; 3,99)	0,2042
Poprawa morfologii płuc w badaniu HRCT [% chorych]	SP2	24 T	RR = 2,23 (0,52; 9,55)	0,09

<sup>^</sup> różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką;

<sup>^^</sup> w przypadku metaanalizy dla okresu 52 tygodni obserwacji; dla pozostałych okresów obserwacji metaanalizy obejmowały dane z badania ASCEND i łącznie z obu badań CAPACITY;

<sup>§</sup> lub przeszczepienie płuc dodatkowo w badaniach CAPACITY;

<sup>§§</sup> 6MWT w badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2, 6MET w badaniach SP2 i SP3;

T tydzień;

NS nieistotne statystycznie.

[Redacted content]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

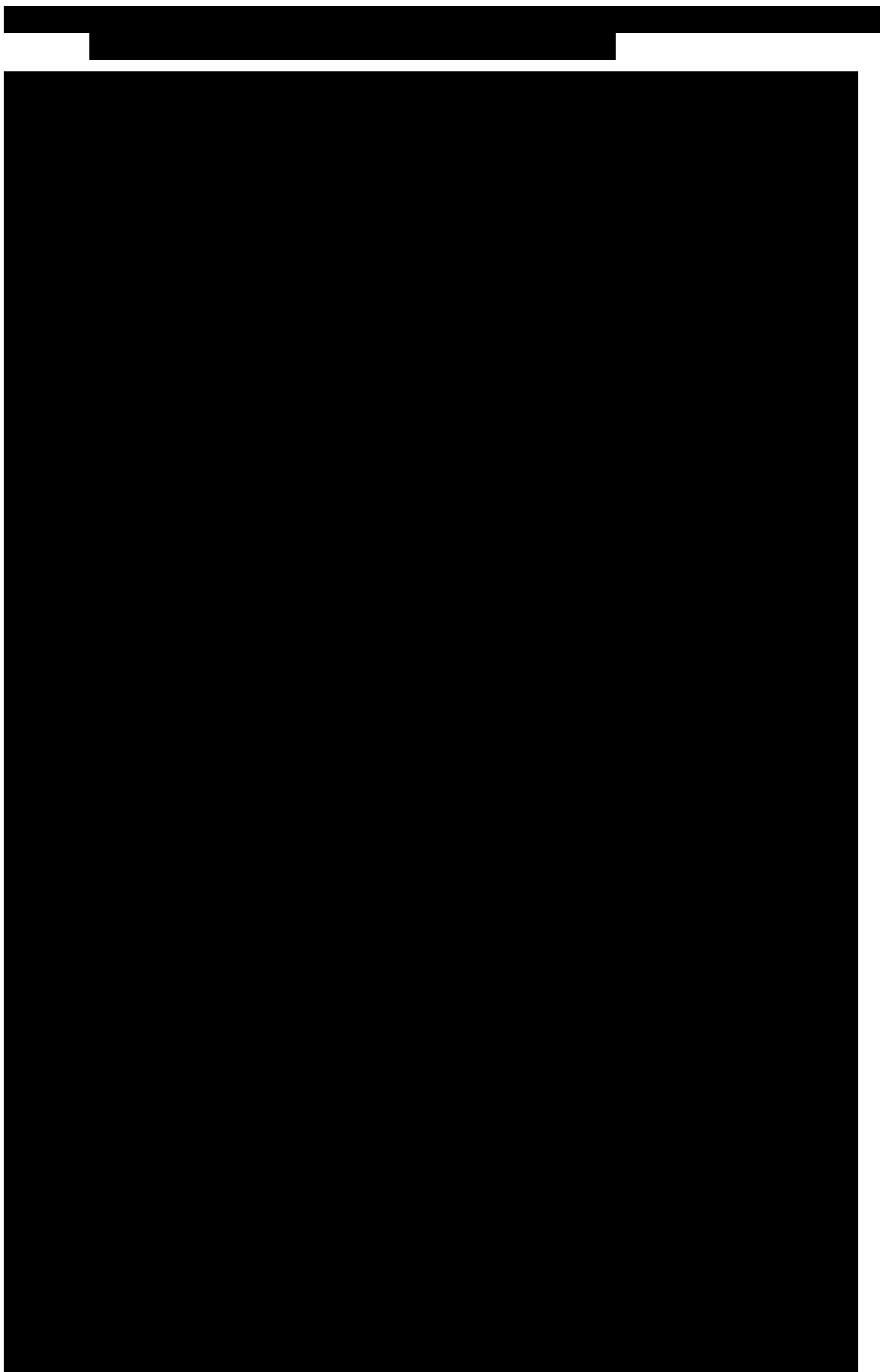
[Redacted text block]

[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]	[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]							





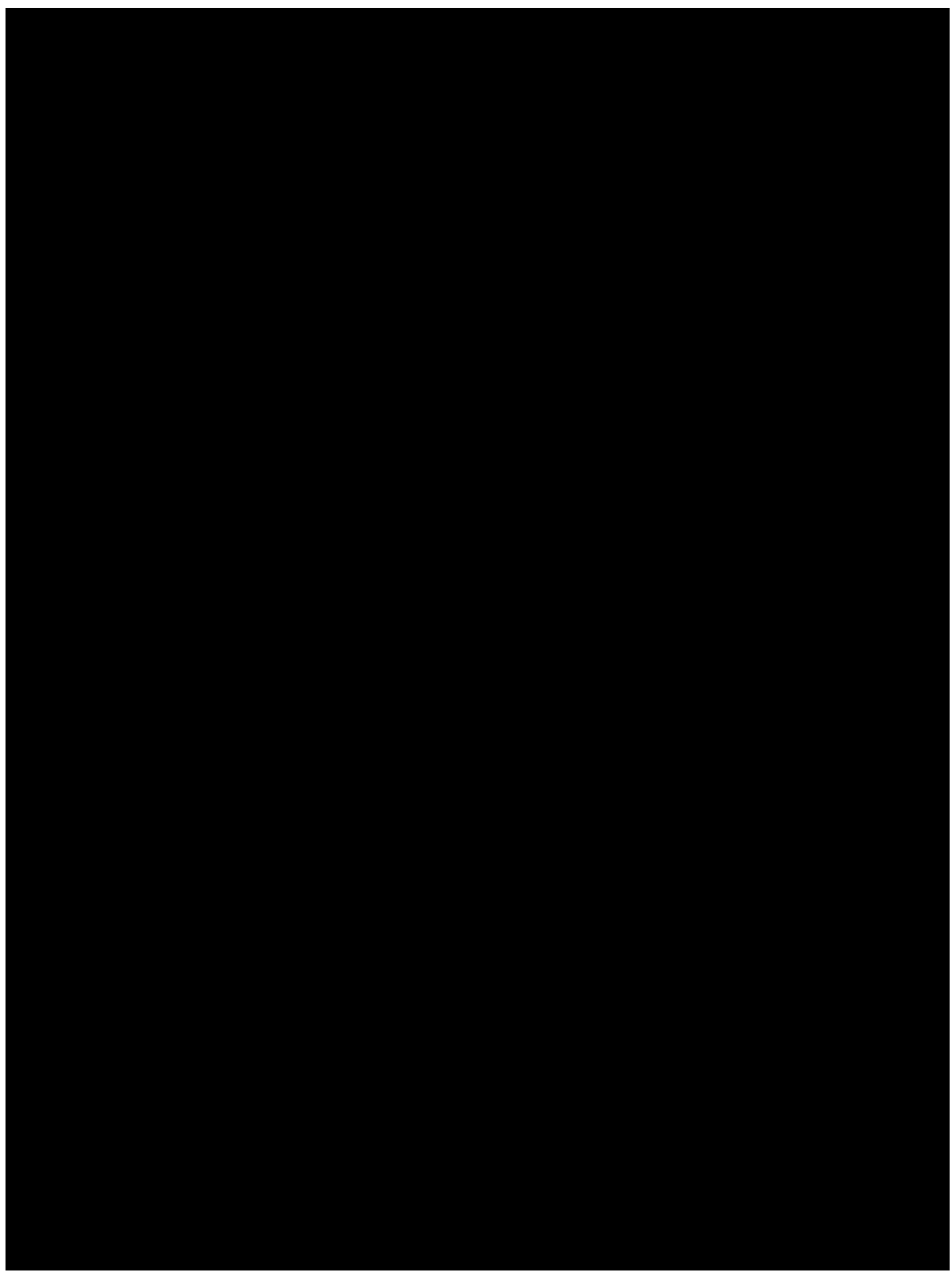
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 Table Content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]





w badaniu SP3. Autorzy obu badań podkreślili, że objawy większości AEs zanikały po zmniejszeniu dawki leku lub czasowym wstrzymaniu leczenia.

Dane dotyczące częstości występowania AEs w badaniach SP2 i SP3 zawiera poniższa tabela.

Tabela 67. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie 24 tygodni w badaniu SP2 i 52 tygodniu w badaniu SP3.

Zdarzenie niepożądane†	Badanie	PIR n (%)	PLC n (%)	RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)*
<b>Okres obserwacji: 24 tygodnie w SP2, 52 tygodnie w SP3</b>					
AEs ogółem	SP2	72/73 (98,6)	32/36 (88,9)	1,11 (0,99; 1,25), NS* <sup>#</sup> ; <b>p = 0,04<sup>#</sup></b>	1,05 (0,87; 1,27), p = 0,5898 <sup>##</sup>
	SP3	109/109 (100,0)	106/107 (99,1)	1,01 (0,99; 1,03)*; p = 0,50	
Reakcja nadwrażliwości na światło	SP2 <sup>^</sup>	32/73 (43,8)	0/36 (0)	<b>32,50 (2,05; 516,08), NNH = 3 (2; 4)*; p &lt; 0,0001</b>	6,69 (0,31; 143,75), p = 0,2245 <sup>##</sup>
	SP3	56/109 (51,4) <sup>^^</sup>	24/107 (22,4)	<b>2,29 (1,54; 3,41), NNH = 4 (3; 6)*; p &lt; 0,01</b>	
Dolegliwości żołądkowe	SP2	22/73 (30,1)	3/36 (8,3)	<b>3,62 (1,16; 11,29), NNH = 5 (3; 13)*; p = 0,01</b>	<b>3,98 (1,38; 11,45), NNH = 12 (8; 28), p = 0,0104</b>
	SP3	3/109 (2,8)	0/107 (0)	RR = 6,87 (0,36; 131,48)*; p = 0,25	
Utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> )	SP2	23/73 (31,5)	2/36 (5,6)	<b>5,67 (1,41; 22,74), NNH = 4 (3; 8)*; p = 0,003</b>	<b>5,79 (2,33; 14,35), NNH = 6 (5; 10), p = 0,0002</b>
	SP3	18/109 (16,5)	3/107 (2,8)	<b>5,89 (1,79; 19,41), NNH = 8 (5; 17)*; p &lt; 0,01</b>	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	SP2	12/73 (16,4)	3/36 (8,3)	1,97 (0,59; 6,55)*; p = 0,38	0,52 (0,03; 9,66), p = 0,6616 <sup>##</sup>
	SP3	1/109 (0,9)	9/107 (8,4)	<b>0,11 (0,01; 0,85), NNT = 14 (8; 52)*; p &lt; 0,01</b>	
Zwiększona aktywność γ-GTP	SP2	20/73 (27,4)	3/36 (8,3)	<b>3,29 (1,05; 10,34), NNH = 6 (4; 19)*; p = 0,02</b>	<b>2,69 (1,49; 4,85), NNH = 7 (5; 14), p = 0,0010</b>
	SP3	25/109 (22,9)	10/107 (9,3)	<b>2,45 (1,24; 4,86), NNH = 8 (5; 26); p &lt; 0,01</b>	
Nudności	SP2	16/73 (21,9)	2/36 (5,6)	3,95 (0,96; 16,24), NS* <sup>#</sup> ; <b>p = 0,03<sup>#</sup></b>	-
Senność	SP2	17/73 (23,3)	6/36 (16,7)	1,40 (0,60; 3,24)*; p = 0,47	-
Gorączka	SP2	6/73 (8,6)	4/36 (11,1)	0,74 (0,22; 2,46)*; p = 0,73	-
Zwiększona aktywność GOT	SP2	4/73 (5,5)	6/36 (16,7)	0,33 (0,10; 1,09)*; p = 0,08	-
Krew w moczu	SP2	6/73 (8,2)	4/36 (11,1)	0,74 (0,22; 2,46)* ; p = 0,73	-
Podwyższony poziom białka reaktywnego C	SP2	15/73 (20,5)	10/36 (27,8)	0,74 (0,37; 1,48)*; p = 0,47	-
Zmęczenie	SP2	16/73 (21,9)	1/36 (2,8)	<b>7,89 (1,09; 57,17), NNH = 6 (4; 13)*; p = 0,01</b>	-



Zdarzenie niepożądane†	Badanie	PIR n (%)	PLC n (%)	RR (95% CI)	Wynik metaanalizy RR (95% CI)*
Zgaga	SP3	12/109 (16,4)	1/107 (2,8)	5,92 (0,80; 43,75)*; p = 0,06	-
Wyprysk asteatyczny	SP3	0/109 (0)	0/107 (0)	NS	-
Zawroty głowy	SP3	8/109 (7,3)	1/107 (0,9)	7,853 (0,999; 61,719), NS* <sup>##</sup> ; p = 0,04 <sup>#</sup>	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	SP3	54/109 (49,5)	70/107 (65,4)	<b>0,76 (0,60; 0,96), NNT = 7 (4; 35)*; p = 0,02</b>	-
Spadek poziomu białych krwinek	SP3	4/109 (3,7)	0/107 (0)	8,84 (0,48; 162,15); p = 0,12	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w badaniu SP3 podano dane dotyczące AEs występujących u  $\geq 5\%$  chorych, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania pomiędzy którąkolwiek grupą pirfenidonu (w tym dawka 1200 mg/dzień – nieuwzględniona w raporcie) a grupą placebo; w badaniu SP3 przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,10$ ;

# różnica pomiędzy grupami NS według autorów raportu, IS według autorów badania; rozbieżność mogła wynikać z zastosowania innej metody statystycznej (dokładny test Fishera w badaniach SP2 i SP3);

## ze względu na istotną statystycznie heterogeniczność danych ( $p < 0,10$ ) w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (random); w pozostałych metaanalizach zastosowano model efektów stałych (fixed) ( $p > 0,10$  dla oceny heterogeniczności);

^ najczęstsze AE prowadzące do redukcji dawki lub czasowego wstrzymania leczenia;

^^ w tym u około 70% chorych odnotowano łagodną nadwrażliwość na światło, a u pozostałych umiarkowaną;

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej najczęstszą przyczyną przerwania leczenia lub wycofania chorego z obserwacji były zdarzenia niepożądane, odpowiednio 15,1% w grupie pirfenidonu vs 5,6% chorych w grupie placebo,  $p = 0,21$ , w badaniu SP2, i odpowiednio 37,0% vs 29,8% w grupach badania SP3 (różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie). Ponadto w próbie SP2 pirfenidon terapia pirfenidonem istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko przerwania leczenia z powodu ostrych zaostrzeń IPF, RR = 0,045 (95% CI: 0,003; 0,800), NNT = 8 (4; 39),  $p = 0,003$ . Szczegóły dotyczące przyczyn przerwania leczenia w badaniu SP2 i przyczyn przerwania obserwacji chorych w badaniu SP3 zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 68. Przyczyny przerwania leczenia w okresie 9 miesięcy obserwacji w badaniu SP2.

Przyczyna przerwania leczenia	PIR (N = 73) n (%)	PLC (N = 36) n (%)	RR (95% CI)
AEs ogółem	11 (15,1)	2 (5,6)	2,71 (0,63; 11,60)*; p = 0,21
▪ reakcja nadwrażliwości na światło	5 (6,8)	0 (0)	5,50 (0,31; 96,81)*; p = 0,17
▪ wymioty	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ gorączka	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ zaburzenia funkcji wątroby	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ zawroty głowy	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ paraliż twarzy	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ wątrobiak	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00
▪ ból głowy	0 (0)	1 (2,8)	0,17 (0,01; 3,99)*; p = 0,33

Przyczyna przerwania leczenia	PIR (N = 73) n (%)	PLC (N = 36) n (%)	RR (95% CI)
▪ <i>bradykardia</i>	0 (0)	1 (2,8)	0,17 (0,01; 3,99)*; p = 0,33
Ostre zaostrzenie IPF	0 (0)	5 (13,9)	<b>0,045 (0,003; 0,800), NNT = 8 (4; 39)*; p = 0,003</b>
Decyzja pacjenta	3 (4,1)	0 (0)	3,50 (0,19; 65,99)*; p = 0,55
Progresja choroby	1 (1,4)	1 (2,8)	0,49 (0,03; 7,66)*; p = 1,00
Naruszenie protokołu badania	1 (1,4)	0 (0)	1,50 (0,06; 35,93)*; p = 1,00

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Tabela 69. Przyczyny wycofania chorych z badania SP3.

Przyczyna przerwania obserwacji	PIR (N = 108) n (%)	PLC (N = 104) n (%)	RR (95% CI)*
AEs ogółem	40 (37,0)	31 (29,8)	1,24 (0,85; 1,82), NS
Progresja choroby	8 (7,4)	15 (14,4)	0,51 (0,23; 1,16), NS
▪ <i>zgon</i>	0 (0)	0 (0)	NS
▪ <i>zmniejszenie VC o 10%</i>	5 (4,6)	11 (10,6)	0,44 (0,16; 1,22), NS
▪ <i>nasilenie objawów ze strony dróg oddechowych</i>	3 (2,8)	4 (3,7)	0,72 (0,17; 3,15), NS
Ostre zaostrzenie IPF	4 (3,7)	4 (3,8)	0,96 (0,25; 3,75), NS
AEs ogółem (inne niż ostre zaostrzenie IPF)	15 (13,9)	7 (6,7)	2,06 (0,88; 4,86), NS
▪ <i>reakcja nadwrażliwości na światło</i>	3 (2,8)	0 (0)	6,74 (0,35; 128,97), NS
▪ <i>rak płuc</i>	2 (1,8)	1 (0,9)	1,93 (0,18; 20,92), NS
▪ <i>gorączka</i>	2 (1,8)	0 (0)	4,82 (0,23; 99,14), NS
▪ <i>niewydolność oddechowa</i>	2 (1,8) <sup>§</sup>	0 (0)	4,82 (0,23; 99,14), NS
▪ <i>wysypka</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>podwyższona aktywność ALT i/lub AST</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>wrzody żołądka</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>utrata łaknienia (ang. anorexia)</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>ból mięśni</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>zaburzenia smaku</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>utrata przytomności</i>	1 (0,9)	0 (0)	2,89 (0,12; 70,15), NS
▪ <i>zakażenie dróg oddechowych</i>	0 (0)	0 (0)	NS
▪ <i>zmęczenie, senność</i>	0 (0)	0 (0)	NS
▪ <i>reumatoidalne zapalenie stawów</i>	0 (0)	0 (0)	NS
▪ <i>nieprawidłowości w EKG</i>	0 (0)	2 (1,9)	0,19 (0,01; 3,97), NS
▪ <i>nudności</i>	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
▪ <i>nowotwór płuc</i>	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS

Przyczyna przerwania obserwacji	PIR (N = 108) n (%)	PLC (N = 104) n (%)	RR (95% CI)*
▪ podwyższenie poziomu przeciwciał MPO-ANCA	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
▪ zakrzepica mózgowia	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
▪ zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
▪ samobójstwo	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
▪ odma opłucnowa	0 (0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,79), NS
Wycofanie zgody	12 (11,1)	4 (3,8)	2,89 (0,96; 8,67), NS
Inne	1 (0,9)	1 (1,0)	0,96 (0,06; 15,19), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w tym 1 przypadek wywołany szokiem z powodu wypadku drogowego;

NS nieistotnie statystycznie.

#### 1.5.3.14. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa pirfenidonu stosowanego w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc

Bezpieczeństwo pirfenidonu w porównaniu z placebo zostało ocenione na podstawie 5 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych: *ASCEND* (King 2014), trwającego 52 tygodnie, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (Noble 2011) trwających 72 tygodnie, *SP2* (Azuma 2005) trwającego 36 tygodni oraz badania *SP3* (Taniguchi 2010) trwającego 52 tygodnie. Dokonano również analizy opracowania wtórnego *Valeyre 2014* i nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zamawiającego: *InterMune 2014* i *Noble 2014*.

W celu oceny profilu bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu chorych rasy białej z IPF, autorzy analizy przeprowadzili metaanalizę wyników badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, które uznano za homogeniczne. Badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej, *SP2* i *SP3*, poddano osobnej metaanalizie, ze względu na ich heterogeniczność w stosunku do pozostałych prób. Jakość wszystkich punktów końcowych odnoszących się do oceny bezpieczeństwa w badaniach włączonych do raportu oceniono jako wysoką w skali GRADE.

Wyniki metaanaliz badań *ASCEND* i *CAPACITY* dla okresu obserwacji 52-72 tygodni wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie pirfenidonu w porównaniu z grupą placebo większości analizowanych zaburzeń żołądkowo-jelitowych – nudności, wymiotów, dyspepsji, biegunki, bólu brzucha, dolegliwości żołądkowych i refluksu żołądkowo-jelitowego, zaburzeń skórnych (wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło), a także – zaburzeń metabolizmu i odżywiania, w tym utraty łaknienia (*anorexia*), zmniejszenia apetytu i zmniejszenia masy ciała. Pirfenidon w porównaniu do placebo również istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, osłabienia, zmęczenia, bezsenności, zaburzeń smaku (patrz Tabela 130) oraz wiązał się z większą częstością występowania

zwiększenia aktywności ALT i/lub AST o  $\geq 3 \times$  GGN. Terapia tym lekiem vs placebo prowadziła do znamiennego zmniejsza ryzyka wystąpienia pogorszenia objawów IPF i obrzęku obwodowego (Tabela 130), nie wykazywała przy tym znamiennego wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs.

W populacji chorych rasy azjatyckiej w wyniku metaanaliz w okresie 36-52 tygodni obserwacji wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło i zakażenia górnych dróg oddechowych. Natomiast stosowanie pirfenidonu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia dolegliwości żołądkowych, utraty łaknienia i zwiększonej aktywności  $\gamma$ -GTP. Odsetki chorych wycofanych z obserwacji (*SP3*) lub przerywających leczenie (*SP2*) były zbliżone pomiędzy grupami i wynosiły od 5,6% do 37%.

Akceptowalny profil bezpieczeństwa pirfenidonu potwierdzono w ramach fazy OLE (*RECAP*) u chorych otrzymujących placebo w trakcie badań *CAPACITY*. Również długoterminowe stosowanie tego leku w okresie terapii o medianie 2,6 lat nie prowadziło do znaczącego zwiększenia częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych, pirfenidon zachował korzystny profil bezpieczeństwa w większej populacji chorych ( $N = 789$ ) (*Valeyre 2014*).

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż pirfenidon stosowany u chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który jest typowy dla terapii tym lekiem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych cechuje się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

## 1.6. Badania bez randomizacji

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 badań bez randomizacji, w których przedstawiono informacje na temat efektywności praktycznej pirfenidonu stosowanego u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*): *Alhamad 2015*, *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Harari 2015*, *Iwasawa 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*. Większość włączonych prób to retrospektywne badania bez grupy kontrolnej – jedynie badania *Arai 2014* i *Ogura 2015* miały prospektywny charakter, a w próbach *Alhamad 2015*, *Iwasawa 2014* i *Loeh 2015* wyróżniono grupę kontrolną (brak leczenia pirfenidonem). Badania *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Harari 2015*, *Loeh 2015*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015* prowadzone były w populacji europejskiej, próba *Alhamad 2015* w Arabii Saudyjskiej, natomiast pozostałe próby w Japonii w azjatyckiej populacji chorych – wyjaśnia to różnice w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz wielkości dawek w poszczególnych badaniach (szczegóły w kolejnych rozdziałach).

Celem większości analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. Tylko w próbie *Arai 2014* skupiono się na ocenie czynników predykcyjnych warunkujących odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii, zaś ocenę skuteczności przedstawiono marginalnie. Dodać należy, że próba *Harari 2015* była badaniem o skali narodowej przeprowadzonym w 12 włoskich ośrodkach klinicznych uczestniczących w programie indywidualnego leczenia pacjentów (NPP, z ang. *Named Patient Program*), przy czym włączano również chorych uczestniczących w badaniach *CAPACITY*. Również w niemieckim badaniu *Bonella 2013*, część chorych (62%) brała udział w badaniach *CAPACITY*, *RECAP*, *ENPAP* (europejski program leczenia pirfenidonem przed formalnym dopuszczeniem leku do obrotu) i *PASSPORT*, które opisano w innych rozdziałach niniejszego raportu.

Okres obserwacji większości badań mieścił się w zakresie około 1-2 lat (w tym zawarty był także okres przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonem), tylko w próbie *Loeh 2015* był on dłuższy i wynosił 5 lat (w tym  $\leq 2,5$  roku stosowania pirfenidonu). Większość prób była zbliżona pod względem liczby ocenianych chorych – uwzględniono w nich od 40 do 78 chorych. W próbach *Harari 2015* i *Loeh 2015* włączono większą liczbę pacjentów, odpowiednio 128 i 297 chorych, natomiast w badaniu postmarketingowym *Ogura 2015* ocenie poddano aż 1371 pacjentów.

Większość badań bez grupy kontrolnej charakteryzowała się umiarkowaną jakością, uzyskując 5 punktów na 8 możliwych wg skali NICE, jedynie badanie *Harari 2015* odznaczało się wyższą jakością

wg tej skali (7/8 punktów). Z kolei dwa badania z grupą kontrolną charakteryzowały się dobrą jakością – *Alhamad 2015* i *Iwasawa 2014*, natomiast próba *Loeh 2015* została oceniona jako badanie umiarkowane (ocena wg skali NOS).

Badania *Arai 2014* i *Iwasawa 2014* były finansowane z grantu Ministerstwa Zdrowia Japonii oraz innych organizacji, odpowiednio *National Hospital Organization* oraz *Kagawa Center Research Found*. Sponsorem próby *Loeh 2015* byli *German Center for Lung Research* i *InterMune Deutschland GmbH*, a badania *Ogura 2015* *Shionogi & Co., Ltd*. Autorzy prób *Chaudhuri 2014* i *Harari 2015* podali, że nie korzystali z żadnych dotacji zewnętrznych, natomiast w pozostałych publikacjach nie odnaleziono informacji na temat źródła finansowania.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 70. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu.*

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych	Okres obserwacji	Ocena wg NICE/NOS	Klasyfikacja AOT-MiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Badania bez grupy kontrolnej</b>							
<i>Arai 2014</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	41	mediana (zakres): 400 (12-885) dni  okres zbierania danych: 1 stycznia 2009 – 1 stycznia 2011 r.	5/8	IVA	1 (Japonia)	grant <i>the Diffuse Lung Diseases Research Group from Ministry of Health, Labour, and Welfare</i> i grant <i>the National Hospital Organization, Japan</i>
<i>Bonella 2013</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	45	średnia (zakres): 60 (7-321) tyg.  okres zbierania danych: 2006-2012 r.	5/8	IVC	1 (Niemcy)	bd.
<i>Chaudhuri 2014</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	40	16 mies. (odcięcie danych dla oceny skuteczności klinicznej po 9 mies.) + 9 mies. obserwacji przed rozpoczęciem leczenia; łącznie: 25 mies.	5/8	IVC	1 (Wielka Brytania)	badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<i>Harari 2015</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	128	2 lata, w tym: 1 rok przed + 1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	7/8	IVC	12 (Włochy)	badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<i>Ogura 2015</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (badanie post-marketingowe)	1371	do 2 lat  okres zbierania danych: grudzień 2008 – październik 2009 r.	5/8	IVA	394 (Japonia)	<i>Shionogi &amp; Co., Ltd</i> .

Badanie	Rodzaj badania	Liczba chorych	Okres obserwacji	Ocena wg NICE/NOS	Klasyfikacja AOT-MiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Okuda 2013</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	76	19 mies. okres zbierania danych: 1 grudnia 2008 – 31 marca 2011 r.	5/8	IVC	1 (Japonia)	bd.
<i>Oltmanns 2014</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	63	okres obserwacji: do 30 mies., w tym: do 12 mies. przed rozpoczęciem leczenia + do 18 mies. po rozpoczęciu leczenia; okres leczenia: średnia (SD): 11 (7) mies. okres zbierania danych: maj 2011 – czerwiec 2013 r.	5/8	IVC	1 (Niemcy)	bd.
<i>Wijsenbeek 2015</i>	Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej	63	18 miesięcy (6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonu i do 12. miesiący terapii) okres zbierania danych: kwiecień 2011 – październik 2013 r.	5/8	IVC	3 (Belgia i Holandia)	bd.
<b>Badania z grupą kontrolną</b>							
<i>Alhamad 2015</i>	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	58	mediana: 12 mies. okres zbierania danych: marzec 2012 – marzec 2013 r.	<u>NOS:</u> D: ●●● Z: ● E: ●●	IIID	1 (Arabia Saudyjska)	bd.
<i>Iwasawa 2014</i>	Retrospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	78	okres leczenia: 1 rok	<u>NOS:</u> D: ●●● Z: ●● E: ●●	IIID	1 (Japonia)	grant <i>Kagawa Center Research Found</i> i grant częściowy <i>the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan</i>
<i>Loeh 2015</i>	Retrospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	297	5 lat	<u>NO</u> <u>S:</u> D: ●● Z: E: ●●	IIID	2 (Niemcy i Włochy)	<i>German Center for Lung Research</i> i <i>InterMune Deutschland GmbH</i>

D – dobór chorych, Z – czynniki zakłócające i E – ekspozycja.

W większości analizowanych badań nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), co jest spowodowane ich retrospektywnym charakterem. Jedynie w próbie *Oltmanns 2014* odnaleziono informacje o 2 chorych utraconych z obserwacji, którzy stanowili 3% popu-



lacji badania. Z różnych powodów przedwcześnie terapię pirfenidonem zakończyło około 19-51% pacjentów. Dane na temat przeżytych chorych w próbach zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 71. Przeżytych chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu.*

Badanie	Przeżytych chorych
<b>Badania bez grupy kontrolnej</b>	
<i>Arai 2014</i>	W badaniu opisano 41 chorych. Leczenie zakończyło przedwcześnie 34,1% chorych – przyczyny: utrata łąknienia (14,6%), progresja choroby (łącznie z ostrym zaostrzeniem IPF, 17,1%) oraz przeniesienie do innego szpitala (4,9%). Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.
<i>Bonella 2013</i>	W badaniu opisano 45 chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji. Podano natomiast, że 5 (11,1%*) chorych z okresem obserwacji < 3 miesiące zostało wykluczonych z oceny odpowiedzi na leczenie i analizy statystycznej.
<i>Chaudhuri 2014</i>	Do badania włączono 40 chorych. Leczenie do momentu zakończenia okresu badania kontynuowało 21 (52%) chorych. Z powodu AEs leczenie zakończyło przedwcześnie 15% chorych.
<i>Harari 2015</i>	Do badania włączono 128 chorych. Nie przedstawiono opisu przeżytych chorych, ani informacji dotyczących pacjentów utraconych z obserwacji.
<i>Ogura 2015</i>	Do badania włączono 1385 chorych, z czego w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1371 pacjentów (99%) – u 3 chorych stwierdzono błędy w procesie włączenia do badania, a 11 chorych nie miało wymaganych danych. Po 12 miesiącach leczenie pirfenidonem kontynuowało 48,7% populacji oceny bezpieczeństwa – do najczęstszych przyczyn przerwania terapii należały: AEs (24,3%), progresja choroby (łącznie z ostrymi zaostrzeniami, 14,7%) i żądanie pacjenta (5,3%). Odpowiednio dla 1344 (97%*) i 539 (39%*) chorych dysponowano danymi na temat występowania ostrych zaostrzeń IPF i VC, a dla 1332 (96%*) i 1371 (99%*) na temat ostrych zaostrzeń i śmiertelności. Nie podano informacji na temat pacjentów utraconych z obserwacji.
<i>Okuda 2013</i>	W badaniu opisano 76 chorych. Leczenie zakończyło przedwcześnie 34,2% chorych – przyczyny: AEs (18,4%) oraz słabego ogólnego stanu zdrowia, który utrudniał choremu doustne przyjmowanie leku. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.
<i>Oltmanns 2014</i>	Do badania włączono 63 chorych – 2 (3%*) chorych utracono z obserwacji, stąd w analizie uwzględniono 61 chorych. Leczenie zakończyło przedwcześnie 46% chorych – przyczyny: AEs (11%), zgon (11%), progresja choroby (8%; były częstsze u chorych bez choroby niedokrwiennej serca), decyzja pacjenta (3%) i przeszczep płuc (2%).
<i>Wijsenbeek 2015</i>	Do badania włączono 63 chorych. Leczenie pirfenidonem z powodu AEs zakończyło 19,0% chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.
<b>Badania z grupą kontrolną</b>	
<i>Alhamad 2015</i>	W grupie PIR w ocenie uwzględniono 33 (82,5%*) spośród 40 chorych z IPF leczonych pirfenidonem w okresie marzec 2012-2013 r. (grupa PIR) – 7 (17,5%*) chorych wykluczono z analizy (2 nie przestrzegało zaleceń lekarskich, u 2 wystąpił nieakceptowalny ból brzucha, u 2 w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii nastąpiła szybka progresja choroby, a u 1 wystąpiły objawy sugerujące pojawienie się choroby tkanki łącznej; do grupy kontrolnej włączono 25 chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.
<i>Iwasawa 2014</i>	W badaniu opisano 78 chorych – 38 w grupie PIR i 40 w grupie kontrolnej; spośród nich u 66/78 (84,6%*) wykonano kontrolny pomiar czynności płuc po rozpoczęciu obserwacji (po średnim (SD) okresie obserwacji 13,0 [3,8] mies.); pozostali chorzy (12/78 [15,4%*]) z powodu wystąpienia progresji choroby zostali wykluczeni z oceny czynności płuc. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.
<i>Loeh 2015</i>	Do badania włączono 113 chorych w kohorcie z Turynu, 84 w kohorcie z Giessen oraz 100 chorych w historycznej grupie kontrolnej. W grupach pirfenidonu łącznie leczenie zakończyło przedwcześnie 30,5% chorych – przyczyny: AEs (17,3%), zgonu (10,2%), progresji choroby (1,5%) i przeszczep płuc (1,5%). Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.

\* obliczono na podstawie dostępnych.



## 1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich analizowanych badań włączano pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (w badaniach *Alhamad 2015*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Loeh 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015* potwierdzonym wg międzynarodowych kryteriów diagnostycznych ATS/ERS/JRS/ALAT, a w próbie *Iwasawa 2014* i *Ogura 2015*, wg kryteriów ATS/ERS; w dwóch ostatnich próbach skorzystano również z japońskich kryteriów diagnostycznych dla IPF). Autorzy badania *Harari 2015* podali jedynie, że włączano chorych z IPF otrzymujących pirfenidon w ramach programu indywidualnego leczenia w jednym z 12 ośrodków klinicznych we Włoszech.

W badaniu *Harari 2015* włączano pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią IPF, przy czym nie sprecyzowano kryteriów oceny ciężkości choroby (przypuszczać można, że stosowano klasyfikację w oparciu o parametry czynności płuc, takie jak %FVC, gdyż badanie dotyczyło populacji jednego z krajów europejskich). Warto zaznaczyć, że w obrębie już włączonej populacji zdefiniowano podgrupy pacjentów z chorobą łagodną – %FVC > 75%, oraz z chorobą umiarkowaną do ciężkiej – %FVC ≤ 75% (lub według klasyfikacji GAP: stopień I dla choroby łagodnej, stopień II/III dla choroby umiarkowanej lub ciężkiej, szczegóły zawiera Tabela 73).

Tabela 72. Definicje stopni ciężkości IPF; publikacje *Homma 2015* i *Kolb 2014*.

Rasa	Definicje stopni ciężkości IPF	
biała ( <i>Kolb 2014</i> )	łagodny do umiarkowanego	%FVC ≥ 50-55% i %DL <sub>CO</sub> ≥ 35-40%
	ciężki	%FVC < 50-55% i %DL <sub>CO</sub> < 35-40%
azjatycka ( <i>Homma 2015</i> )	I	Pa <sub>O2</sub> > 80 Torr* w czasie spoczynku
	II	Pa <sub>O2</sub> w zakresie 70-79 Torr*
	III	Pa <sub>O2</sub> w zakresie 60-69 Torr*

Rasa	Definicje stopni ciężkości IPF
IV	Pa <sub>O2</sub> < 59 Torr* w czasie spoczynku
uwagi	wśród pacjentów ze stopniem II/III, stopień nasilenia choroby powinien być zwiększony o jeden, jeśli najniższa saturacja krwi tlenem (ang. <i>oxygen saturation</i> , SpO <sub>2</sub> ) oznaczona pulsoksymetrycznie w czasie testu 6-minutowego marszu jest niższa niż 90%

\* 1 Torr odpowiada 1 mmHg (NPL 2015).

Tabela 73. Ocena ciężkości IPF według klasyfikacji GAP; publikacje Kolb 2014 i Ley 2012.

Analizowana zmienna		Liczba punktów	Stopień nasilenia choroby wg klasyfikacji GAP
<b>Płeć (G, z ang. Gender)</b>	kobieta:	0	<b>Łagodny: 0-3 pkt.</b> <b>Umiarkowany: 4-5 pkt.</b> <b>Ciężki: 6-8 pkt.</b>
	mężczyzna:	1	
<b>Wiek (A, z ang. Age)</b>	≤ 60 lat:	0	
	61-65 lat:	1	
	≥ 65 lat:	2	
<b>Czynność płuc (P, z ang. Physiology)</b>	%FVC > 75%:	0	
	%FVC 50-75%:	1	
	%FVC < 50%:	2	
	%DL <sub>CO</sub> > 55%:	0	
	%DL <sub>CO</sub> 36-55%:	1	
	%DL <sub>CO</sub> ≤ 35%:	2	

Z racji retrospektywnego charakteru w większości prób kryterium włączenia stanowił także przedział czasowy, podczas którego chorzy otrzymywali leczenie pirfenidonem w danym ośrodku badawczym (Alhamad 2015, Bonella 2013, Chaudhuri 2014, Loeh 2015, Okuda 2013, Oltmanns 2014 i Wijzenbeek 2015; szczegóły w tabeli). W badaniu Harari 2015 wymagano danych dotyczących czynności płuc w okresie 1 roku przed rozpoczęciem leczenia oraz 1 roku terapii pirfenidonem. Z kolei w próbie Iwasawa 2014 pacjenci musieli być leczeni pirfenidonem przez co najmniej rok i mieć wykonane co najmniej 2 tomografie komputerowe. W dwóch prospektywnych badaniach, Arai 2014 i Ogura 2015, pacjentów włączano odpowiednio między 1 stycznia 2009 a 1 stycznia 2011 r. i między grudniem 2008 a październikiem 2009 r. W badaniach Alhamad 2015 i Iwasawa 2014 podano, że grupę kontrolną stanowili chorzy, którzy nie otrzymywali pirfenidonu.

Kryteria wykluczające pacjentów z udziału w badaniu podano jedynie w próbach Alhamad 2015 i Wijzenbeek 2015. W pierwszej z nich były to następujące schorzenia: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc inne niż IPF, potwierdzone włóknienie płuc wywołane lekami lub o nieokreślonej przyczynie albo choroby tkanki łącznej. W drugiej natomiast nie włączano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, a także uzależnionych od alkoholu.

Zbiorczo kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu.

Badanie	Kryteria selekcji		
	Jednostka chorobowa	Leczenie	Inne
<b>Badania bez grupy kontrolnej</b>			
Arai 2014	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF</li> <li>włączenie między 1 stycznia 2009 a 1 stycznia 2011 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Bonella 2013	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>łagodna lub umiarkowana postać IPF</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pirfenidonem w okresie 2006 do 2012 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Chaudhuri 2014	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (zgodnie z kryteriami ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>FVC &gt; 50% i/lub DL<sub>CO</sub> &gt; 35% wartości należnej</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pirfenidonem w okresie wrzesień 2011 do styczeń 2013 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Harari 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią IPF, z dostępnymi danymi dotyczącymi zmian czynności płuc w okresie 1 roku przed i 1 roku po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni lub nieleczeni z powodu IPF</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie przeprowadzono w obrębie 12 ośrodków klinicznych we Włoszech, w których leczono ≥ 3 chorych z IPF w ramach programu NNP; włączano również chorych leczonych bezpośrednio wcześniej pirfenidonem w badaniach CAPACITY</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Ogura 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS oraz japońskich kryteriów diagnostycznych)</li> <li>włączenie między grudniem 2008 a październikiem 2009 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Okuda 2013	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pirfenidonem między 1 grudnia 2008 a 31 marca 2011 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Oltmanns 2014	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>postać łagodna do umiarkowanej IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pirfenidonem między majem 2011 a czerwcem 2013 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>

Badanie	Kryteria selekcji		
	Jednostka chorobowa	Leczenie	Inne
Wijsenbeek 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>%FVC <math>\geq</math> 50% i %DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 30% wartości należnej</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min)</li> <li>ciężka niewydolność wątroby</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni pirfenidonem w ramach programu NPP między kwietniem 2011, a październikiem 2013 r.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzależnienie od alkoholu</li> </ul>
<b>Badania z grupą kontrolną</b>			
Alhamad 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone IPF wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT</li> <li>w badaniu oceniano chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF, na podstawie wyników badań czynnościowych płuc</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych</li> <li>idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc inne niż IPF</li> <li>potwierdzone włóknienie płuc wywołane lekami lub o nieokreślonej przyczynie</li> <li>choroby tkanki łącznej</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia pirfenidonem (Pirfenex) pomiędzy marcem 2012 a marcem 2013 r.</li> <li>chorzy, którzy nie mogli otrzymywać pirfenidonu (z powodu braku dostępności), stanowili grupę kontrolną, leczoną zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Iwasawa 2014	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS oraz japońskich kryteriów diagnostycznych)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciągłe leczenie pirfenidonem przez co najmniej rok</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>obserwacja w prowadzącym próbę ośrodka badawczym</li> <li><math>\geq</math> 2 tomografie komputerowe w ciągu trwania badania</li> <li>grupa kontrolna składała się z chorych spełniających wszystkie kryteria selekcji, z wyjątkiem ekspozycji na pirfenidon (historyczna grupa kontrolna, dopasowana pod względem wieku do chorych leczonych pirfenidonem)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Loeh 2015	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci leczeni w okresie lipca 2010 – sierpnia 2013 r. (co najmniej 1 dawka leku)</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>

NPP program indywidualnego leczenia pacjentów (ang. *Named Patient Program*).

### 1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej ocenie poddano 1827 chorych, zaś w próbach z grupą kontrolną 268 chorych w grupach pirfenidonu i 165 pacjentów w grupach bez pirfenidonu.

W badaniach bez grupy kontrolnej mężczyźni stanowili co najmniej 70% populacji. Średni wiek pacjentów był bliski 70 lat. We wszystkich badaniach włączających chorych rasy białej średnie wartości należnej FVC mieściły się w zakresie 61-78%, a %DL<sub>CO</sub> w zakresie 40-48%, a więc w obrębie wartości oznaczających nasilenie łagodne do umiarkowanego IPF (%FVC ≥ 50-55% i %DL<sub>CO</sub> ≥ 35-40%; *Kolb 2014*) – w większości analizowanych badań wynikało to z kryteriów włączenia (łagodna lub umiarkowana postać choroby wymagana w *Bonella 2013* i *Oltmanns 2014*, %FVC > 50% i/lub %DL<sub>CO</sub> > 35% w *Chaudhuri 2015* i %FVC ≥ 50% i %DL<sub>CO</sub> ≥ 30% odpowiednio i *Wijsenbeek 2015*). Zaznaczyć należy, że w badaniu *Harari 2015* dla średnich podano również zakresy wartości wskazujące na udział pacjentów z większym obciążeniem chorobą, z %FVC < 50% lub %DL<sub>CO</sub> ≤ 35%, niemniej ich odsetek był niewielki i wynosił odpowiednio 1,6% i 14,8%. W przypadku badań azjatyckich wyjściowe charakterystyki kliniczne wskazywały na występowanie u chorych IPF o nasileniu łagodnym do umiarkowanego – mediana %VC 66,7% w *Arai 2014*, średnia %VC 66,1% w *Ogura 2015* oraz średnie %FVC i %DL<sub>CO</sub> odpowiednio 65,3% i 55,9% w *Okuda 2013*.

Większość pacjentów włączonych do badań bez grupy kontrolnej stanowili byli lub obecni palacze tytoniu (62-79,4%). W czasie wcześniejszego leczenia chorzy otrzymywali przeważnie długoterminową tlenoterapię (18-53,7%), kortykosteroidy w monoterapii lub skojarzeniu (19,5-58,6%) lub monoterapię NAC (2,4-41,4%). Ogółem w próbie *Okuda 2013* wcześniejsze leczenie otrzymywało 22,4% pacjentów, a w *Bonella 2013* – 60%.

W większości grup poszczególnych badań z kontrolą większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni (65,5-72,0%) – wyjątkiem jest tylko grupa kontrolna z badania *Alhamad 2015*, gdzie odsetek mężczyzn wyniósł 44%. Analizowane w poszczególnych badaniach grupy (pirfenidon vs kontrola) były zbliżone pod względem średnich wyników badań czynnościowych płuc. W badaniach *Alhamad 2015* i *Loeh 2015* zakresy średnich wartości %FVC i %DL<sub>CO</sub> odpowiadały łagodnej lub umiarkowanej postaci IPF u chorych rasy białej (%FVC ≥ 50-55% i %DL<sub>CO</sub> ≥ 35-40%, *Kolb 2014*), podobnie jak w próbie *Iwasawa 2014* włączającej pacjentów rasy azjatyckiej – średnie %VC i %DL<sub>CO</sub> odpowiednio 73,2% (SD: 14,2%) i 60,0% (SD: 18,3%) w grupie PIR oraz 74,6% (SD: 16,6%) i 72,4% (20,0%) w grupie kontrolnej.

Byli lub obecni palacze stanowili większość chorych włączonych do badania *Loeh 2015* (66%), zaś w próbie *Alhamad 2015* odsetek takich chorych wynosił 33% badanej populacji. Podczas wcześniejszej terapii chorzy otrzymywali prednizolon lub steroidy w monoterapii bądź skojarzeniu (33% i 38%, odpowiednio dla populacji ogółem próby *Alhamad 2015* i *Iwasawa 2014*) lub tlenoterapię (19% i 23%). Ponadto wszyscy pacjenci z badania *Alhamad 2015* przyjmowali acetylocysteinę, pantoprazol i domperidon, a w próbie *Loeh 2015* 23,4% chorych z grupy pirfenidonu otrzymywało leki rozszerzające oskrzela.

W próbie *Alhamad 2015* nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami w wyjściowych charakterystykach. Z kolei w badaniu *Iwasawa 2014* średnia wartość %DL<sub>CO</sub> była istotnie mniejsza w grupie pirfenidonu niż w grupie kontrolnej ( $p = 0,011$ ). W badaniu *Loeh 2015* nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej różnic dla porównania PIR vs brak PIR – odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice między chorymi z dwóch kohort leczonych (chorzy z Turynu vs pacjenci z Giessen) pirfenidonem pod względem wieku, statusu palenia, stosowania leków współwzysających, % wartości należnej DL<sub>CO</sub>, czasu od momentu diagnozy IPF oraz czasu między diagnozą a rozpoczęciem terapii.

Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu.

Badanie	N	Wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	% wartości należnej VC	% wartości należnej FVC	% wartości należnej DL <sub>CO</sub>	Stopień ciężkości choroby <sup>^</sup>	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)	Wcześniejsze leczenie
<b>Badania bez grupy kontrolnej</b>									
Arai 2014	41	mediana (IQR): 70 (65,5-75,5)	34 (82,9%)*	mediana (IQR): 66,7 (54,8-77,8)	bd.	bd.	I 9 (22,0%*) II 5 (12,2%*) III 9 (22,0%*) IV 18 (43,9%*)	30 (73%*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kortykosteroidy: 3 (7,3%*)</li> <li>▪ kortykosteroidy i azatiopryna: 4 (9,8%*)</li> <li>▪ kortykosteroidy i cyklosporyna: 1 (2,4%*)</li> <li>▪ NAC: 1 (2,4%*)</li> <li>▪ długoterminowa tlenoterapia: 22 (53,7%*)</li> <li>▪ inhibitory pompy protonowej lub blokery receptora H<sub>2</sub>: 13*/31 (41,9%*)</li> </ul>
Bonella 2013	45	średnia (SD): 69 (7)	41 (91,1%)*	bd.	średnia (SD): 61 (15)	średnia (SD): 48 (14)	bd.	28 (62%*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 18 (40%)</li> <li>▪ leki w trakcie badań: 5 (11%)</li> <li>▪ NAC: 3 (7%)</li> <li>▪ steroidy: 4 (9%)</li> <li>▪ NAC i steroidy: 4 (9%)</li> <li>▪ azatiopryna, NAC i steroidy: 11 (24%)</li> <li>▪ tlenoterapia: 16 (35%)</li> </ul>
Chaudhuri 2014	40	średnia (zakres): 65,8 (58-80)	28* (70%)	bd.	średnia (zakres): 77,3 (46-146)	średnia (zakres): 42,4 (14-81)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prednizolon: 7 (18%*)</li> <li>▪ NAC: 5 (12%)</li> <li>▪ prednizolon i NAC: 9 (23%)</li> <li>▪ długoterminowa tlenoterapia: 7 (18%)</li> <li>▪ leczenie tlenem w warunkach ambulatoryjnych: 4 (10%)</li> </ul>
Harari 2015	128	średnia (SD): 69 (7)	96 (75,0%)	bd.	średnia (SD): 75 (18) (zakres:	średnia (SD): 47 (15) (zakres:	I 48 (37,5%) II/III 72 (56,3%*)	101 (78,9%*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kortyzon: 75 (58,6%)</li> <li>▪ azatiopryna: 31 (24,2%)</li> </ul>

Badanie	N	Wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	% wartości niezależnej VC	% wartości niezależnej FVC	% wartości niezależnej DL <sub>CO</sub>	Stopień ciężkości choroby <sup>^</sup>	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)	Wcześniejsze leczenie	
					35-143)	17-120) (n = 120)	NA	8 (6,3%)	▪ NAC: 53 (41,4%)	
<i>Ogura 2015</i>	1371	średnia (SD): 69,5 (8,5) (zakres: 13-93)	1047 (76,4%)	średnia (SD): 66,1 (19,1) (zakres: 19,6-128,5)	bd.	bd.	I 265 (19,3%) II 176 (12,8%) III 376 (27,4%) IV 548 (40,0%) nz. 6 (0,4%)	961 (70,1%)*	▪ kortykosteroidy: 504 (36,8%) ▪ immunosupresanty: 198 (14,4%) ▪ NAC lub pochodne cysteiny: 217 (15,8%)	
<i>Okuda 2013</i>	76	średnia (SD): 70,5 (8,3)	60 (79%)*	średnia (SD): 66,5 (15,8)	średnia (SD): 65,3 (16,1)	średnia (SD): 55,9 (17,8)	I 20 (26,3%*) II 11 (14,5%*) III 15 (19,7%*) IV 27 (35,5%*) nm. 3 (3,9%*)	60 (79%*)	▪ ogółem: 17 (22,4%*) ▪ tylko steroidy: 7 (9,2%*) ▪ steroidy i immunosupresanty: 13 (17,1%*) ▪ tylko immunosupresanty: 0 (0%)	
<i>Oltmanns 2014</i>	63	średnia (SD): 68 (7)	47 (75%)	bd.	średnia (SD): 78 (20)	średnia (SD): 40 (14)	bd.	41 (65%)*	▪ kortykosteroidy i NAC: 14 (22%) ▪ tylko NAC: 10 (16%) ▪ tylko kortykosteroidy: 8 (12%) ▪ kortykosteroidy, NAC i azatiopryna: 6 (10%)	
<i>Wijsenbeek 2015</i>	63	średnia (SD): 66,8 (8,9)	53 (84,1%)	bd.	średnia (SD): 75 (16,5)	średnia (SD): 47,9 (12,4)	bd.	50 (79,4%)	▪ bd.	
<b>Badania z grupą kontrolną</b>										
<i>Alhamad 2015</i>	PIR	33	średnia (SD): 63,3 (13,3)	22 (66,7%)*	bd.	średnia (SD): 63,3 (17,3)	średnia (SD): 42,3 (21,1)	bd.	11 (33%)	▪ prednizolon: 9 (27%) ▪ sildenafil: 8 (24%) ▪ acetylocysteina, pantoprazol i domperidon: 33 (100%) ▪ suplementacja tlenem: 6 (18%)
	brak PIR	25	średnia (SD): 62,4 (15,1)	11 (44%)*	bd.	średnia (SD): 67,6 (19,8)	średnia (SD): 41,4 (20,7)	bd.	8 (32%)	▪ prednizolon: 10 (40%) ▪ sildenafil: 5 (20%) ▪ acetylocysteina, pantoprazol



Badanie	N	Wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	% wartości należnej VC	% wartości należnej FVC	% wartości należnej DL <sub>CO</sub>	Stopień ciężkości choroby <sup>^</sup>	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)	Wcześniejsze leczenie	
<i>Iwasawa 2014</i>	PIR	38	średnia (SD): 67,9 (8,8)	26 (68,4%*)	średnia (SD): 73,2 (14,2)	bd.	średnia (SD): 60,0 (18,3) (n = 36)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ i domperidon: 25 (100%)</li> <li>▪ suplementacja tlenem: 5 (20%)</li> <li>▪ ogółem: 15 (38,5%)</li> <li>▪ steroidy: 9 (23,7%*)</li> <li>▪ steroidy i immunosupresanty: 6 (15,8%*)</li> <li>▪ domowa terapia tlenem: 12 (31,6%)</li> </ul>
	brak PIR	40	średnia (SD): 68,2 (8,3)	29 (72,5%*)	średnia (SD): 74,6 (16,6)	bd.	średnia (SD): 72,4 (20,0) (n = 36)	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ogółem: 15 (37,5%)</li> <li>▪ steroidy: 1 (2,5%*)</li> <li>▪ steroidy i immunosupresanty: 14 (35,0%*)</li> <li>▪ domowa terapia tlenem: 6 (15,0%)</li> </ul>
<i>Loeh 2015</i>	PIR T	113	średnia (SE): 71,5 (0,6)	74 (65,5%)	bd.	średnia (SE): 66,6 (19,1)	średnia (SE): 41,6 (14,0)	bd.	75 (66,4%)	▪ leki rozszerzające oskrzela: 22 (19,5%*)
	PIR G	84	średnia (SE): 67,6 (1,0)	66 (78,6%)	bd.	średnia (SE): 63,3 (18,5)	średnia (SE): 38,4 (18,9)	bd.	65 (77,3%*)	▪ leki rozszerzające oskrzela: 24 (28,6%*)
	PIR łącznie	197	średnia (SE): 69,8 (0,6)	140 (71,0%)	bd.	średnia (SE): 65,0 (18,8)	średnia (SE): 39,8 (17,0)	bd.	140 (71,1%*)	▪ leki rozszerzające oskrzela: 46 (23,4%*)
	brak PIR	100	średnia (SE): 63,3 (1,6)	72 (72,0%)	bd.	-	-	bd.	57 (57,0%)	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniach *Arai 2014*, *Ogura 2015* i *Okuda 2013* wg kryteriów *Japanese Respiratory Society*, w badaniu *Harari 2015* według klasyfikacji GAP: stopień I choroba łagodna; stopień II/III choroba umiarkowana lub ciężka; NA – brak możliwości oceny (ang. *not available*);

nm. nie mierzalne;

nz. nieznan;

PIR T – kohorta chorych z Turynu, PIR G – kohorta chorych z Giessen.

### 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach interwencję stanowił pirfenidon – w azjatyckich próbach *Arai 2014*, *Ogura 2015* i *Okuda 2014* maksymalna dawka leku wynosiła 1800 mg/dzień (w badaniu *Iwasawa 2014* nie podano takiej informacji), co uwzględniając znormalizowaną masę ciała odpowiada dawce 2403 mg/dobę w przypadku osób rasy białej, którą stosowano w pozostałych badaniach.

W próbach *Arai 2014*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015* podano, że w pierwszym okresie leczenia następowało dostosowywanie dawki leku. W badaniu *Arai 2014*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015* okres ten wynosił 2 tygodnie, a w próbach *Ogura 2015* i *Okuda 2013* 4 tygodnie. W badaniu *Oltmanns 2014* dawkę 2403 mg/dzień otrzymywało 89% chorych, a w badaniu *Bonella 2013* wszyscy pacjenci. W przypadku próby *Harari 2015* wiadomo jedynie, że 82,9% chorych otrzymywało zalecaną dawkę pirfenidonu, a pozostali (17,1%) otrzymywali dawkę zmniejszoną. Również w badaniu *Chaudhuri 2014* podano tylko, że lek aplikowano zgodnie ze wskazaniami producenta, w ramach programu NPP (podobnie jak u części pacjentów w próbie *Oltmanns 2014*). W badaniu *Bonella 2013* nie przedstawiono opisu schematu dawkowania analizowanego leku – podano, że średni okres leczenia wynosił 48 tygodni. We wszystkich badaniach dopuszczalna była redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia pirfenidonom w celu kontroli AEs. W badaniach bez grupy kontrolnej oprócz pirfenidonu chorzy otrzymywali także: NAC (12-41,4%), steroidy (7-58,6%), skojarzenie NAC i steroidów (8-35%), immunosupresanty lub ich skojarzenie z lekami sterydowymi (17-18%), długoterminową tlenoterapię (18%), tlenoterapię w warunkach ambulatoryjnych (10%), inhibitory pompy protonowej lub blokery receptora H<sub>1</sub> (46,3%) i leki ochraniające błonę śluzową żołądka (53,7%).

W badaniach z grupą kontrolną *Iwasawa 2014* i *Loeh 2015* nie przedstawiono szczegółowego opisu dawkowania pirfenidonu, ani grup kontrolnych. W badaniu *Loeh 2015* podano jedynie, że lek stosowano zgodnie z załączoną ulotką lub w ramach programu NPP, a średni czas trwania leczenia wynosił 10,32 miesiąca. Szczegółowe informacje na temat schematu dawkowania odnaleziono w próbie *Alhamad 2015*. Pacjenci z tego badania otrzymywali pirfenidon w wyjściowej dawce 600 mg/dzień, którą zwiększano w okresie pierwszych 3 tygodni do 2400 mg/dzień (dawki dzielone na 3 podania). W badaniach *Iwasawa 2014* i *Loeh 2015* w populacjach ogólnych poza pirfenidonom leki steroidowe w różnym skojarzeniu (z immunosupresantami lub NAC) otrzymywało odpowiednio 38,5% i 24,5% chorych. Ponadto w próbie *Iwasawa 2014* 18% chorych w trakcie trwania badania rozpoczęło suplementację tlenem (istotnie więcej w grupie kontrolnej), a w badaniu *Loeh 2015* 23,3% pacjentów otrzymywało NAC. W próbie *Alhamad 2015* podano jedynie, że chorzy z grupy pirfenidonu otrzymali

zalecenia dotyczące unikania ekspozycji na światło słoneczne oraz stosowania kremów, a pacjenci z grupy kontrolnej zostali pouczeni w zakresie kontroli objawów refluksu żołądkowo-przełykowego.

Tabela 76. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<b>Badania bez grupy kontrolnej</b>		
Arai 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> dzienna dawka leku zwiększana co 2 tygodnie stopniowo z 600 do 1800 mg; dawka była zmniejszana w przypadku wystąpienia AEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mediana dawki maksymalnej: 1800 (zakres: 600-1800) mg/dzień</li> <li>○ mediana dawki końcowej: 1200 (zakres: 600-1800) mg/dzień</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory pompy protonowej lub blokery receptora H<sub>2</sub>: 19 (46,3%)<sup>^</sup>, w tym omeprazol (2, 4,9%*), lansoprazol (5, 12,2%*), rebepirazol (9, 22,0%*) oraz cimetydyna (3, 7,3%*)</li> <li>• leki ochraniające błonę śluzową żołądka: 22 (53,7%*)<sup>^</sup></li> </ul>
Bonella 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> nie przedstawiono szczegółowego dawkowania                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni okres leczenia (zakres): 48 (3-321) tyg.</li> <li>○ <i>compliance</i>: u 95% chorych ≥ 80%</li> <li>○ wszyscy pacjenci osiągnęli dawkowanie 2403 mg/dzień</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak: 16 (35%)</li> <li>• steroidy: 7 (16%)</li> <li>• NAC: 6 (13%)</li> <li>• NAC i steroidy: 16 (35%)</li> <li>• oczekujący na przeszczep płuc: 6 (13,3%*)</li> </ul>
Chaudhuri 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> podawany zgodnie ze wskazaniami producenta (w ramach programu NPP); redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni czas trwania leczenia: w podgrupie chorych, którzy zmarli wyniósł średnio 18,4 (SE: 2,4) tyg., a u chorych, którzy przeżyli 42,3 (SE: 4,7) tyg. (p = 0,0017)</li> </ul> </li> </ul>	<p><i>w momencie rozpoczęcia leczenia PIR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prednizon: 7 (18%*)</li> <li>• NAC: 5 (12%)</li> <li>• prednizon i NAC: 9 (23%)</li> <li>• długoterminowa tlenoterapia: 7 (18%)</li> <li>• tlenoterapia w warunkach ambulatoryjnych: 4 (10%)</li> <li>• brak tlenoterapii: 29 (72%)</li> </ul>
Harari 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> w dawce 2403 mg/dobę u 82,9% chorych lub w dawce zredukowanej u 17,1% chorych</li> </ul>	<p><i>w momencie rozpoczęcia leczenia PIR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortyzon: 75 (58,6%)</li> <li>• azatiopryna: 31 (24,2%)</li> <li>• NAC: 53 (41,4%)</li> </ul>
Ogura 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> dawka zwiększana przez okres 4 tygodni do maksymalnej 1800 mg (podawana trzy razy dziennie w formie 200 mg tabletek, doustnie po posiłku); redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni czas trwania leczenia (SD): 366,4 (279,6) (zakres: 1-1433) dni</li> <li>○ dawkowanie: ≤ 600 (24,8% chorych), 600 - ≤ 1200 (36,8%), 1200 -</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy: 617 (45,0%)</li> <li>• immunosupresanty: 247 (18,0%)</li> <li>• NAC lub pochodne</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
	≤ 1800 (38,4%), > 1800 (0,1%)	cysteiny: 281 (20,5%) • leki żołądkowo-jelitowe, w tym agonści receptora histaminowego H <sub>2</sub> , inhibitory pompy protonowej, środki ochraniające błony śluzowe oraz leki prokinetyczne
<i>Okuda 2013</i>	• <b>Pirfenidon:</b> dawkę zwiększano w ciągu pierwszych 28 dni, aż do osiągnięcia 1800 mg/dzień; redukcja dawki leku w celu kontroli AEs	• ogółem: 32 (42%*) • leki sterydowe: 19 (25%*) • leki sterydowe i immunosupresanty: 13 (17%*)
<i>Oltmanns 2014</i>	• <b>Pirfenidon:</b> leczenie rozpoczynano zgodnie z zaleceniami producenta (początkowo, w okresie pomiędzy majem 2011 a połową września 2011 r., przed zarejestrowaniem leku w Unii Europejskiej, w ramach programu NPP – dawkę zwiększano stopniowo w ciągu 2 tyg. od 801 mg do 2403 mg/dzień w podziale na 3 podania; redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni okres leczenia (SD): 11 (7) mies.</li> <li>○ stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>compliance</i>): 54 (89%) (zdefiniowane jako stosowanie zalecanej dawki leku 2403 mg/dobę)</li> </ul>	• NAC: 12 (19%) • NAC i kortykosteroidy: 5 (8%) • kortykosteroidy: 4 (7%)
<i>Wijsenbeek 2015</i>	• <b>Pirfenidon:</b> dawka początkowa 801 mg/dzień (3 × 1 tabletki po 267 mg), po tygodniu 1602 mg/dzień (3 × 2 tabletki po 267 mg), po kolejnym tygodniu 2403 mg/dzień (3 × 3 tabletki po 267 mg); redukcja dawki w celu kontroli AEs <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u większości chorych zwiększania dawki przebiegało zgodnie ze schematem, tylko 1 (1,6%*) chory pozostał na dawce początkowej z powodu żołądkowo-jelitowych AEs</li> </ul>	• bd.
<b>Badania z grupą kontrolną</b>		
<i>Alhamad 2015</i>	• <b>Pirfenidon:</b> w wyjściowej dawce 600 mg/dzień (3 × 200 mg); dawkę zwiększano w okresie pierwszych 3 tygodni maksymalnie do 2400 mg/dzień (3 × 800 mg); dodatkowo praktyka kliniczna w postaci: acetylocysteina 600 mg/dzień (w 3 dawkach) + pantoprazol 40 mg/dzień (terapia antyrefluksowa) + domperidon 3 × 10 mg/dzień (lek prokinetyczny) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mediana okresu leczenia pirfenidonom [mies.]: 12 (zakres: 8-22)</li> <li>○ 8-12 miesięcy terapii pirfenidonom: 17 (52%)</li> <li>○ &gt; 12 miesięcy terapii pirfenidonom: 16 (48%)</li> <li>○ <i>adherence</i>: 94%</li> </ul> • <b>Brak pirfenidonu</b> (komparator): praktyka kliniczna w postaci: acetylocysteina 600 mg/dzień (w 3 dawkach) + pantoprazol 40 mg/dzień (terapia antyrefluksowa) + domperidon 3 × 10 mg/dzień (lek prokinetyczny) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>adherence</i>: 100%</li> </ul>	• <u>w grupie PIR:</u> zalecenia dotyczące unikania ekspozycji na światło słoneczne, stosowania kremów, a także informacje na temat możliwych zdarzeń niepożądanych leczenia (w tym nadwrażliwość na światło, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, zaburzenia czynności wątroby) • <u>w grupie brak PIR:</u> edukacja w zakresie kontroli objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (jako zdarzenia niepożądanego terapii)
<i>Iwasawa 2014</i>	• <b>Pirfenidon:</b> nie przedstawiono szczegółowego dawkowania • <b>Brak pirfenidonu:</b> historyczna grupa kontrolna; nie przedstawiono szczegółowego opisu stosowanego schematu leczenia	terapia tlenowa w momencie rozpoczęcia badania:

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<p><i>Loeh 2015</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pirfenidon:</b> stosowany w dwóch kohortach chorych (z Turynu i Giessen), zgodnie z ulotką leku lub w ramach programu NPP (przed dopuszczeniem leku do obrotu w Unii Europejskiej)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średni czas trwania leczenia: 10,32 (SE: 7,2) [mies.], mediana: 10 miesięcy; w podgrupie chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs wyniósł średnio 5,57 (SD: 3,63) mies., a u pozostałych chorych 11,28 (SD: 7,34) mies. (p &lt; 0,001)</li> </ul> </li> <li>• <b>Brak pirfenidonu:</b> historyczna grupa kontrolna, w której nie stosowano pirfenidonu</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>w grupie PIR<sup>^^</sup>:</u> 15 (39,5%)*</li> <li>• <u>w grupie kontrolnej<sup>^^</sup>:</u> 17 (42,5%)*</li> </ul> <p>dopuszczano kontynuację wcześniejszej terapii steroidami i lekami immunosupresyjnymi, zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>w grupie PIR:</u> 15 (39,5%*)</li> <li>• <u>w grupie kontrolnej:</u> 15 (37,5%*)</li> </ul> <p><u>w grupie PIR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 94 (47,7%*)</li> <li>• kortykosteroidy: 13 (6,6%)</li> <li>• NAC: 46 (23,3%)</li> <li>• kortykosteroidy i/lub NAC: 35 (17,8%)</li> </ul>
<p>* obliczono na podstawie dostępnych danych;  <sup>^</sup> w momencie wprowadzenia pirfenidonu;  <sup>^^</sup> podczas okresu obserwacji terapię tlenową rozpoczęło 3 (7,8%) chorych z grupy PIR oraz 11 (27,5%) chorych z grupy bez PIR, p = 0,037;                      NPP program indywidualnego leczenia pacjentów (ang. <i>Named Patient Program</i>).</p>		

#### 1.6.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach bez randomizacji, w tym 8 badaniach bez grupy kontrolnej: *Arai 2014, Bonella 2013, Chaudhuri 2014, Harari 2015, Ogura 2015, Okuda 2013, Oltmanns 2014* i *Wijzenbeek 2015* oraz 3 badaniach z grupą kontrolną: *Alhamad 2015, Iwasawa 2014* i *Loeh 2015*.

Ogółem we włączonych badaniach średnie wartości wyjściowych charakterystyk klinicznych (lub mediana w *Arai 2014*) zawierały się w zakresie definiującym IPF o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u chorych rasy białej (%FVC ≥ 50-55%, %DL<sub>CO</sub> ≥ 35-40%; *Kolb 2014*). W 5 badaniach fakt ten wynikał z zastosowanych kryteriów włączenia – łagodna lub umiarkowana postaci choroby wymagana w *Alhamad 2015, Bonella 2013, Oltmanns 2014*, wartości %FVC > 50% i/lub %DL<sub>CO</sub> > 35% w *Chaudhuri 2014* oraz wartości %FVC ≥ 50% i/lub %DL<sub>CO</sub> ≥ 30% w *Wijzenbeek 2015*.

W badaniu *Loeh 2015* analizę skuteczności przeprowadzono w 2 populacjach – główną stanowili chorzy, którzy otrzymali pirfenidon bez względu na długość leczenia i przestrzegali zaleceń lekarskich, a dodatkową (*per-protocol*) – chorzy z dostępnymi 3 wynikami testów czynności płucnej przed i po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem, z okresem obserwacji dłuższym niż 6 miesięcy przed rozpoczę-

ciem leczenia pirfenidonem, u których wewnątrz-osobniczy spadek FVC mógł zostać oceniony z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego. W próbie *Okuda 2013* analiza skuteczności objęła chorych z wykonanymi co najmniej 3 pomiarami czynności płuc: na 6 miesięcy przed, w momencie wdrożenia leczenia pirfenidonem oraz 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (w przypadku zmian FVC przedstawiono wyniki dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego %FVC, w tym podgrupy odpowiadające kryteriom choroby łagodnej lub umiarkowanej). W badaniu *Harari 2015* wyróżniono wyniki dla podgrup pacjentów z chorobą łagodną (%FVC > 75%) lub umiarkowaną do ciężkiej (%FVC ≤ 75%) (lub odpowiednio stadium I lub II/III według klasyfikacji GAP). W przypadku badania *Oltmanns 2014* wiadomo, że chorych utraconych z obserwacji wykluczano z oceny czynności płuc, z kolei autorzy próby *Bonella 2013* chorych z okresem obserwacji < 3 miesiące wykluczali z oceny odpowiedzi na leczenie i analizy statystycznej. W badaniu *Ogura 2015* zaznaczono, że w przypadku poszczególnych analiz nie uwzględniano chorych bez dostępnych wymaganych danych. Natomiast autorzy próby *Wijsenbeek 2015* podali, że nie przeprowadzano imputacji brakujących danych.

#### 1.6.4.1. Śmiertelność ogółem

Dane dotyczące częstości występowania zgonów przedstawiono w badaniach *Alhamad 2015*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*. Częstości wraz z przyczynami zgonów zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 77. Częstość zgonów; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Okres obserwacji	PIR			Przyczyna zgonu (% przypadków)
		N	n	%	
<i>Bonella 2013</i>	średnia (zakres): 60 (7-321) tyg.	45	10	22,2%*	zaburzenia oddechowe związane z IPF (60%*), sercowo-naczyniowe (30%*), inne (10%*)
<i>Chaudhuri 2014</i>	18 miesięcy	40	12	30%	progresja choroby (83%*), ostre zaostrzenie IPF (8%*), rak płuc (8%*)
<i>Loeh 2015</i>	≤ 2,5 roku	197	20*	10,2%	bd.
<i>Ogura 2015</i>	12 miesięcy	1371	306	22,3%	pogorszenie IPF (80,4%), rak płuc (2,3%), inne, w tym zapalenie płuc i niewydolność serca (13,4%), brak informacji (3,9%)
<i>Oltmanns 2014</i>	średnia (SD): 11 (7) miesięcy	61	12 <sup>§,#</sup>	20%	progresja lub ostre zaostrzenie IPF (42%*), choroby sercowo-naczyniowe (33%*), choroby współistniejące (17%*), nieznana (8%*)
<i>Wijsenbeek 2015</i>	12 miesięcy	63	6	9,5%	progresja IPF (83%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ częstość zgonów była większa w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w porównaniu do pacjentów bez tego schorzenia (odpowiednio 31% vs 12%); zgonu związane z chorobą niedokrwienną serca wystąpiły u 12% chorych; średni czas od momentu pierwszej diagnozy do zgonu wyniósł 31 (SD: 20) miesięcy; odsetek zgonów w trakcie leczenia pirfenidonem (*on treatment*) wyniósł 11%;

# 7 chorych zmarło podczas leczenia pirfenidonem, a 5 w okresie od 2 tygodni do 5 miesięcy po przerwaniu leczenia.

W analizowanych badaniach częstość zgonów mieściła się w zakresie 9,5-30%. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do zgonu chorego były progresja, pogorszenie lub ostre zaostrzenie IPF (42-92%, w zależności od próby), zaburzenia oddechowe związane z IPF (60%, *Bonella 2013*) oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (30% i 33%, odpowiednio w *Bonella 2013* i *Oltmanns 2014*).

Ponadto w badaniu *Ogura 2015* podano, że wyjściowa niższa %VC oraz wyższy stopień ciężkości IPF związany jest z większą częstością zgonów ( $p < 0,0001$ ). Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Częstość zgonów w zależności od stopnia ciężkości IPF i wyjściowej wartości %VC; badanie *Ogura 2015*.

Badanie	Zmienna	Zgony n/N (%)	
<i>Ogura 2015</i>	Stopień ciężkości IPF*	I	20/265 (7,5%)
		II	12/176 (6,8%)
		III	70/376 (18,6%)
		IV	204/548 (37,2%)
	Wyjściowa wartość %VC	nieznany	0/6 (0%)
		≥ 70	28/395 (7,1%)
		50 - < 70	58/374 (15,5%)
		< 50	80/221 (36,2%)
		nieznany	140/381 (36,7%)

\* wg definicji japońskich.

Ocenę częstości zgonów przedstawiono także w badaniu porównującym schematy terapii z wykorzystaniem pirfenidonu lub bez niego, *Alhamad 2015*. Informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 79. Częstość zgonów; *pirfenidon vs brak pirfenidonu*, badanie *Alhamad 2015*.

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	PIR			Brak PIR			RR (95% CI)
			n	%	N	n	%		
<i>Alhamad 2015</i>	12 miesięcy	33	0	0%	25	1	4%*	0,25 (0,01; 6,01); NS*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W próbie *Alhamad 2015* w okresie obserwacji o medianie 12 miesięcy odnotowano tylko jeden zgon, który wystąpił w grupie pacjentów nie otrzymujących pirfenidonu. W grupie pirfenidonu nie zmarł żaden chory. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w śmiertelności ogółem, RR = 0,25 (95% CI: 0,01; 6,01).



#### 1.6.4.2. Śmiertelność związana z IPF

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka zgonów związanych z IPF (w tym problemy oddechowe, progresja, pogorszenie lub ostre zaostrzenie objawów choroby, w zależności od badania: *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*).

Tabela 80. Częstość zgonów związanych z IPF; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Okres obserwacji	N	PIR	
			n	%
<i>Arai 2014</i>	mediana (zakres): 400 (12-885) dni	41	6	14,6%; progresja choroby
<i>Bonella 2013</i>	średnia (zakres): 60 (7-321) tyg.	45	6	13,3%*; problemy oddechowe
<i>Chaudhuri 2014</i>	12 miesięcy	40	11*	27,5%*; progresja choroby i ostre zaostrzenie IPF
<i>Ogura 2015</i>	12 miesięcy	1371	246	17,9%*; pogorszenie IPF
<i>Okuda 2013</i>	19 miesięcy	76	2	2,6%*; ostre zaostrzenie IPF
<i>Oltmanns 2014</i>	średnia (SD): 11 (7) miesięcy	61	5	8%**; progresja choroby i ostre zaostrzenie IPF
<i>Wijsenbeek 2015</i>	12 miesięcy	63	5	7,9%; progresja IPF

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* częstość zgonów związanych z IPF nie różniła się między podgrupami chorych ze współwystępującą chorobą niedokrwienną serca, a pacjentami bez tej choroby (8% vs 9%).

Częstość zgonów związanych z IPF mieściła się w zakresie od 2,6-27,5% (najniższa wartość dotyczyła badania, w którym autorzy podali jedynie informacje na temat zgonów związanych z ostrym zaostrzeniem IPF: *Okuda 2013*).

#### 1.6.4.3. Przeżycie całkowite

Ocenę przeżycia całkowitego chorych leczonych pirfenidonem przeprowadzono jedynie w próbie *Bonella 2013* (N = 45). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,8 lat.

#### 1.6.4.4. Przeżycie wolne od progresji choroby

Dane na temat przeżycia bez progresji choroby odnaleziono w próbie *Wijsenbeek 2015*. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji (tj. redukcji %FVC o  $\geq 10\%$  od wartości początkowej lub zgonu) wyniosło 78%. Odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon po 12 miesiącach terapii pirfenidonem wyniósł 20,8% (10/48).



### 1.6.4.5. Test 6-minutowego marszu (6MWT)

W badaniach *Harari 2015* i *Okuda 2013* przedstawiono informacje na temat wyników testu 6-minutowego marszu (6MWT, z ang. *6-minutes walk test*) – przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 81. Dystans pokonywany przez chorych w 6MWT; badania *Harari 2015* i *Okuda 2013*.

Badanie	Rodzaj analizy	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia zmiana procentowa w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p	
<b>Podgrupa chorych niestosujących tlenoterapię</b>							
<i>Harari 2015</i>	ogółem	1 rok przed terapią PIR	w.p.	63	452 (423; 481)	-4,4%	1,8; p = 0,661
			w.k.		433 (411; 454)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	63	433 (411; 454)	-2,6%		
		w.k.		421 (393; 450)			
	%FVC > 75% <sup>§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	479 (438; 520)	-6,5%	8,5; p = 0,134
			w.k.		448 (418; 478)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	448 (418; 478)	2,1%		
		w.k.		457 (420; 495)			
	Stadium I IPF wg GAP <sup>§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	456 (413; 498)	-4,1%	4,2; p = 0,513
			w.k.		437 (404; 470)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	437 (404; 470)	0,1%		
		w.k.		438 (393; 482)			
%FVC ≤ 75% <sup>§§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	427 (385; 468)	-2,2%	-6,6; p = 0,339	
		w.k.		417 (387; 448)			
1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	417 (387; 448)	-8,8%			
	w.k.		381 (340; 422)				
Stadium II/III IPF wg GAP <sup>§§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	447 (406; 487)	-3,8%	-2,0; p = 0,771	
		w.k.		430 (400; 459)			
1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	430 (400; 459)	-5,8%			
	w.k.		405 (365; 444)				
<b>Podgrupa chorych stosujących tlenoterapię</b>							
	ogółem	1 rok przed terapią PIR	w.p.	25	403 (340; 466)	-11,1%	12,1; p = 0,280
			w.k.		358 (331; 386)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	25	358 (331; 386)	1,0%		
		w.k.		362 (330; 394)			
%FVC > 75% <sup>§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	414 (301; 526)	-17,4%	24,7; p = 0,248	
		w.k.		342 (296; 387)			
1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	342 (296; 387)	7,3%			
	w.k.						

Badanie	Rodzaj analizy	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia zmiana procentowa w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p
		częściu terapii PIR	w.k.	367 (309; 425)		
Stadium I IPF wg GAP <sup>§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	357 (270; 445)	8,8%	-24,1; p = 0,207
		w.k.		389 (333; 444)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	389 (333; 444)	-15,3%	
		w.k.		329 (262; 397)		
%FVC ≤ 75% <sup>§§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	401 (324; 478)	-8,3%	6,3; p = 0,611
		w.k.		368 (333; 403)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	368 (333; 403)	-2,0%	
		w.k.		360 (321; 399)		
Stadium II/III IPF wg GAP <sup>§§</sup>	1 rok przed terapią PIR	w.p.	bd.	464 (363; 566)	-26,7%	<b>34,5;</b> <b>p = 0,021</b>
		w.k.		341 (307; 374)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	bd.	341 (307; 374)	7,9%	
		w.k.		367 (329; 406)		
<i>Okuda 2013</i>	Populacja ogółem	Początek leczenia	29	342 (SD: 21) <sup>^</sup>	-	nd.
		Po 6 mies. leczenia	13	383 (SD: 32) <sup>^</sup>	12,0%*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w badaniu kryterium określające chorobę łagodną;

§§ w badaniu kryterium określające chorobę umiarkowaną lub ciężką;

<sup>^</sup> p = 0,143 dla porównania wartości średnich w 6. miesiącu leczenia vs w.p.

W badaniu *Harari 2015* zarówno w przypadku chorych stosujących, jak i niestosujących tlenoterapii, obserwowano wydłużenie średniego dystansu pokonywanego podczas 6MWT, jednak różnice procentowanych zmian po 1 roku terapii pirfenidonem w porównaniu do okresu 1 roku przed rozpoczęciem leczenia nie były istotne statystycznie, odpowiednio p = 0,661 i p = 0,280. Brak znamienego efektu stosowania leku odnotowano w większości podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z IPF w stadium II/III według GAP, u których wprowadzenie pirfenidonu skutkowało istotnie mniejszą redukcją średniego wyniku testu 6MWT, p = 0,021.

W badaniu *Okuda 2013* po 6 miesiącach leczenia pirfenidonem dystans pokonywany w ciągu 6 minut uległ liczbowemu wydłużeniu, ale zmiana nie była istotna, p = 0,143.

Dane dotyczące opisywanego punktu końcowego odnaleziono również w próbie z grupą kontrolną *Alhamad 2015*.

Tabela 82. Określone zmiany dystansu pokonywanego w ramach 6MWT; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.

Badanie	Rodzaj zmiany	PIR		Brak PIR		OR	95% CI	p	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%				
Alhamad 2015	↑ o ≥ 30 m	3/32	9%	1/25	4%	2,483	0,242; 25,439	0,623	NS
	↓ o ≥ 30 m	4/32	13%	13/25	52%	<b>0,132</b>	<b>0,036; 0,488</b>	<b>0,001</b>	<b>3 (2; 6)</b>
	brak zmian <sup>§</sup>	25/32	78%	11/25	44%	<b>4,545</b>	<b>1,437; 14,378</b>	<b>0,008</b>	<b>3 (2; 11)</b>

§ zmiana o ± 30 m;  
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, u których nastąpiło zwiększenie dystansu pokonywanego w ramach 6MWT o ≥ 30 m nie różnił się istotnie między analizowanymi grupami, p = 0,623. Stwierdzono natomiast, że ryzyko zmniejszenia tego dystansu o ≥ 30 m jest znacznie, o około 87% mniejsze podczas stosowania pirfenidonu w porównaniu do leczenia schematem kontrolnym, OR = 0,132 (95% CI: 0,036; 0,488), p = 0,001. Podobnie u istotnie większego odsetka chorych leczonych pirfenidonem nie stwierdzono większych zmian w dystansie 6MWT, OR = 4,545 (95% CI: 1,437; 14,378), p = 0,008.

#### 1.6.4.6. Saturacja krwi tlenem (SpO<sub>2</sub>)

W badaniu *Okuda 2013* odnaleziono informacje na temat najniższej saturacji krwi tlenem w czasie testu 6-minutowego marszu – dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Zmiany najniższej saturacji podczas 6MWT; badanie Okuda 2013.

Badanie	Wyjściowa najniższa saturacja		Najniższa saturacja po 6 mies. leczenia		p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Okuda 2013	33	86% (1%)	20	88% (1%)	0,399

Nie stwierdzono istotnych różnic w najniższej saturacji krwi tlenem obserwowanej podczas 6MWT – na początku badania wartość ta wynosiła 86%, a po 6 miesiącach leczenia pirfenidonem 88%, p = 0,399.

#### 1.6.4.7. Ocena objawów IPF

Ocena objawów IPF została przeprowadzona w próbach *Alhamad 2015* (dokonywana przez pacjentów), *Arai 2014*, *Iwasawa 2014*, *Ogura 2015* i *Oltmanns 2014*. Dane z badań zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 84. Ocena objawów IPF; badania Arai 2014 i Oltmanns 2014.

Badanie		Ocena objawów IPF			
Arai 2014		u 4 (9,8%) chorych fizjologiczna poprawa; po 3-6 miesiącach leczenia PIR poprawa kaszlu (8, 19,5% chorych) oraz duszności (6, 14,6%)			
		objaw <sup>^</sup>	poprawa	brak zmian	pogorszenie
Ogura 2015		kaszel	84* (14,8%)	373* (65,7%)	111* (19,5%)
		duszności	124* (21,9%)	373* (65,9%)	69* (12,2%)
Oltmanns 2014		u 17 (28%) chorych złagodzenie kaszlu po rozpoczęciu leczenia PIR			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dla populacji chorych leczonych  $\geq 6$  mies. oraz: z oceną ciężkości kaszlu na początku i po 12 mies. leczenia wg klasyfikacji Azuma (N = 568) lub z oceną ciężkości duszności na początku i po 12 mies. leczenia wg klasyfikacji Hugh-Jones (n = 566).

W analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej odnotowano, że po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem złagodzenie kaszlu obserwowano u 14,8-28% chorych, natomiast duszności u 14,6-21,9% pacjentów.

W badaniu *Iwasawa 2014* podano, że pogorszenie objawów oddechowych stwierdzono u 3 (7,9%) chorych leczonych pirfenidonem i 9 (22,5%) pacjentów z grupy kontrolnej – obliczenia autorów raportu wykazały, że różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR = 0,35 [95% CI: 0,10; 1,20]).

Najbardziej szczegółową ocenę objawów przedstawiono w próbie *Alhamad 2015* – dane prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 85. Ocena zmian nasilenia objawów kaszlu, duszności i zmęczenia; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.

Badanie	Rodzaj zmiany	PIR		Brak PIR		RR/RB (95% CI)
		n/N	%	n/N	%	
<b>Kaszel</b>						
Alhamad 2015	poprawa	19/33	58%	14/25	56%	1,03 (0,65; 1,62)*; p = 0,798
	brak zmian	10/33	30%	7/25	28%	1,08 (0,48; 2,44)*; p = 0,992
	pogorszenie	4/33	12%	4/25	16%	0,76 (0,21; 2,74)*; p = 0,720
<b>Duszność</b>						
Alhamad 2015	poprawa	17/33	52%	11/25	44%	1,17 (0,67; 2,03)*; p = 0,494
	brak zmian	9/33	27%	7/25	28%	0,97 (0,42; 2,26)*; p = 0,799
	pogorszenie	7/33	28%	7/25	21%	0,76 (0,31; 1,88)*; p = 0,594

Badanie	Rodzaj zmiany	PIR		Brak PIR		RR/RB (95% CI)
		n/N	%	n/N	%	
<b>Zmęczenie</b>						
Alhamad 2015	poprawa	12/33	36%	8/25	32%	1,14 (0,55; 2,35)*; p = 0,666
	brak zmian	12/33	36%	10/25	40%	0,91 (0,47; 1,76)*; p = 0,662
	pogorszenie	9/33	27%	7/25	28%	0,97 (0,42; 2,26)*; p = 0,992

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku każdego z analizowanych objawów choroby leczeni pirfenidonem najczęściej zgłaszali poprawę – częstość występowania złagodzenia objawów była większa w porównaniu do grupy kontrolnej, ale w żadnym z porównań różnice nie były znamienne. Podobnie pod względem częstości występowania pozostałych kategorii zmian nasilenia kaszlu, duszności czy zmęczenia (brak zmian, pogorszenie), nie zaobserwowano różnic pomiędzy wyróżnionymi grupami.

#### 1.6.4.8. Ostre zaostrzenie IPF

Dane na temat odsetka chorych z obserwowanym ostrym zaostrzeniem IPF (ang. *acute exacerbation*) odnaleziono w próbach *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Ogura 2015* oraz *Okuda 2013*. Szczegóły przedstawia poniższa tabela. W próbie *Bonella 2013* ostre zaostrzenie IPF definiowano jako jednoczesne pogorszenie objawów IPF i wyników radiologicznych, natomiast w badaniu *Okuda 2013*, zgodnie z wytycznymi japońskimi, ostrym zaostrzeniem nazywano zwiększenie nasilenia duszności, objaw tzw. plastra miodu wraz z nowopowstałymi zmianami typu „matowa szyba” oraz naciekami w obrazie HRCT, po uprzednim wykluczeniu zakażeń oraz niewydolności serca (w okresie 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem). Z kolei w próbie *Ogura 2015* definicja ta obejmowała: wystąpienie w ciągu miesiąca nasilenia kaszlu, objawów plastra miodu wraz z nowymi zmianami typu „matowa szyba” w obrazie HRCT oraz zmniejszenie PaO<sub>2</sub> o  $\geq 10$  Torr w porównaniu do wcześniejszego pomiaru, przy wykluczeniu infekcji, odmy, raka, zatoru płuc czy zastoinowej niewydolności serca, z jednoczesnym dopuszczeniem podwyższonych stężeń białka C-reaktywnego, dehydrogenazy mleczanowej oraz markerów śródmiąższowego zapalenia płuc. W badaniu *Arai 2014* podano tylko, że ostre zaostrzenie zdefiniowano zgodnie z kryteriami japońskimi, a w *Chaudhuri 2014* nie przedstawiono definicji tego stanu.

Tabela 86. Odsetek chorych z ostrym zaostrzeniem IPF; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	PIR	
	n/N	%
<i>Arai 2014</i>	4 <sup>^</sup> /41	9,8%
<i>Bonella 2013</i>	10/45	22,2%*
<i>Chaudhuri 2014</i>	5 <sup>*^^</sup> /40	12,8%
<i>Ogura 2015**</i>	170/1332	12,8%
<i>Okuda 2013</i>	4/76	5,3%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu podano, że niższa %VC oraz wyższy stopień ciężkości IPF związany jest z większą częstością ostrych zaostrzeń ( $p < 0,001$ );

<sup>^</sup> 2 chorych zmarło z powodu ostrego zaostrzenia IPF;

<sup>^^</sup> 1 chory zmarł z powodu ostrego zaostrzenia IPF.

Częstość występowania ostrych zaostrzeń IPF podczas terapii pirfenidonem wynosiła 5,3-22,2%. W badaniach *Arai 2014* i *Chaudhuri 2014* podano dodatkowo, że w przypadku odpowiednio 2 i 1 chorego ostre zaostrzenia IPF doprowadziły do zgonu.

Ponadto w badaniu *Ogura 2015* podano, że wyjściowa niższa %VC oraz wyższy stopień ciężkości IPF związany jest z większą częstością ostrych zaostrzeń ( $p < 0,001$ ). Wyniki tej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Częstość ostrych zaostrzeń w zależności od stopnia ciężkości IPF i wyjściowej wartości %VC; badanie *Ogura 2015*.

Badanie	Zmienna	Ostre zaostrzenia	
		n/N (%)	
<i>Ogura 2015</i>	Stopień ciężkości IPF*	I	13/260 (5,0%)
		II	6/170 (3,5%)
		III	50/365 (13,7%)
		IV	100/531 (18,8%)
		nieznany	1/6 (16,7%)
	Wyjściowa wartość %VC	≥ 70	27/390 (6,9%)
		50 - < 70	46/362 (12,7%)
		< 50	38/214 (17,8%)
		nieznany	59/366 (16,1%)

\* wg definicji japońskich.

Z kolei na podstawie danych z badania *Alhamad 2015* można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia ostrego zaostrzenia IPF (nie przedstawiono szczegółowej definicji) nie różni się istotnie między terapią pirfenidonem a terapią bez tego leku stosowaną w grupie kontrolnej, RR = 1,01 (95% CI: 0,25; 4,11).

Tabela 88. Odsetek chorych z ostrym zaostrzeniem IPF; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie *Alhamad 2015*.

Badanie	PIR		Brak PIR		RR (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
<i>Alhamad 2015</i>	4/33	12%	3/25	12%	1,01 (0,25; 4,11); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

#### 1.6.4.9. Natężona pojemność życiowa (FVC)

Zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, z ang. *forced vital capacity*) obserwowane w badaniach bez grupy kontrolnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Zmiany FVC w trakcie okresu obserwacji; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia zmiana w analizowanym okresie obserwacji (SD)	Bezwzględna różnica zmian; p	
<b>Średni ubytek wartości FVC wyrażonej jako % wartości należnej [p.p./miesiąc]</b>						
<i>Chaudhuri 2014</i>	9 mies. przez rozpoczęciem terapii PIR	11	bd.	-1,043 (6,216*)	0,846*; bd.	
	9 mies. terapii PIR	15	bd.	-0,197 (0,766*)		
<b>Zmiana FVC wyrażonej jako % wartości należnej [%]</b>						
<i>Harari 2015</i>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	128	80 (77; 84)	4,9 p.p.; p = 0,065	
		w.k.		75 (72; 79)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	128	75 (72; 79)		
		w.k.		74 (70; 77)		
<b>Chorzy z dostępnymi danymi z okresu &gt; 3 mies. leczenia PIR (główna analiza)</b>						
<i>Oltmanns 2014</i>	6 mies. terapii PIR	39	bd.	-0,3 (9)	-2,7 p.p.*; bd.	
	12 mies. terapii PIR	39	bd.	-3 (11)		
	<b>Chorzy z dostępnymi danymi z okresu &gt; 3 mies. leczenia PIR i z 3-12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia</b>					
	3-12 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR	17	bd.	-6,6 (6,7)	7,3 p.p.*; p = 0,098	
12 mies. terapii PIR		bd.	0,7 (10,9)			
<i>Wijsenbeek 2015</i>	6 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR	32	bd.	-4,8 (p = 0,002)	5,6 p.p.*; p = 0,082	
	6 mies. po rozpoczęciu terapii PIR		bd.	-0,8 (p = 0,516)		

Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia zmiana w analizowanym okresie obserwacji (SD)	Bezwzględna różnica zmian; p
<b>Zmiana FVC [ml]</b>					
Okuda 2013	6 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR	36	bd.	-188 (204*) <sup>^</sup>	-19*; bd.
	6 mies. przed + 6 mies. po rozpoczęciu terapii PIR (12 mies.)	36	bd.	-207 (192*) <sup>^^</sup>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zmiana FVC w analizowanym okresie obserwacji była istotna statystycznie,  $p < 0,001$ ;

<sup>^^</sup> po 6 miesiącach terapii pirfenidonem obserwowano znaczącą redukcję spadku wartości FVC.

W badaniu *Chaudhuri 2014* odnotowano, że średni ubytek wartości należnej FVC uległ redukcji po 9 miesiącach terapii pirfenidonem w porównaniu do 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, odpowiednio -0,197 (SD: 0,766) vs -1,043 (SD: 6,216). W próbie *Wijsenbeek 2015* bezwzględna redukcja %FVC była mniejsza po 6 miesiącach stosowania pirfenidonu w porównaniu do okresu przed jego wprowadzeniem, odpowiednio -0,8% vs -4,8%. W badaniu *Oltmanns 2014* zmiana należnej FVC wyniosła -0,3% (SD: 9%) i -3% (SD: 11%), odpowiednio po 6 i 12 miesiącach terapii pirfenidonem. W badaniu *Okuda 2013* podano, że po 6 miesiącach terapii pirfenidonem odnotowano istotną redukcję spadku wartości FVC. Natomiast w próbie *Harari 2015* średni procentowy spadek %FVC w okresie 1 roku terapii pirfenidonem w porównaniu do 1 roku przed rozpoczęciem terapii wynosił odpowiednio -1,3% i -6,3%, różnica pomiędzy analizowanymi okresami obserwacji nie była znamieną statystycznie,  $p = 0,065$ ; autorzy badania podali również informację, że w okresie rocznej terapii pirfenidonem u 16 (12,5%) pacjentów odnotowano zwiększenie należnej FVC o  $> 10\%$ .

Dodatkowo w próbie *Harari 2015* przedstawiono analizę zmian wartości %FVC w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie %FVC oraz stadium choroby wg klasyfikacji GAP. W większości rozpatrywanych podgrup nie wykazano istotnego statystycznie efektu terapii pirfenidonem w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem jego stosowania, z wyjątkiem pacjentów z większym obciążeniem chorobą – z %FVC  $\leq 75\%$  lub w stadium II/III wg GAP, u których podawanie leku skutkowało istotnym zmniejszeniem ubytku %FVC, odpowiednio  $p = 0,006$  i  $p = 0,007$ . Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 90. Zmiany %FVC w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego %FVC i stadium choroby wg klasyfikacji GAP; badanie Harari 2015.

Rodzaj analizy	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia procentowa zmiana w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p
%FVC $> 75\%$ <sup>§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	92 (88; 95)	-1,1%	-2,2; $p = 0,332$
		w.k.	91 (88; 94)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	91 (88; 94)	-3,3%	
		w.k.	88 (84; 92)		



Rodzaj analizy	Okres obserwacji		N	Średnia (95% CI)	Średnia procentowa zmiana w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p
Stadium I IPF wg GAP <sup>§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	48	87 (82; 93)	-2,3%	-2,4; p = 0,713
		w.k.		85 (80; 89)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	48	85 (80; 89)	-4,7%	
		w.k.		81 (75; 86)		
%FVC ≤ 75% <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	69*	71 (67; 74)	-12,7%	<b>12,7;</b> <b>p = 0,006</b>
		w.k.		62 (59; 65)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	69*	62 (59; 65)	0,0%	
		w.k.		62 (58; 65)		
Stadium II/III IPF wg GAP <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	72*	77 (72; 81)	-9,1%	<b>7,7;</b> <b>p = 0,007</b>
		w.k.		70 (66; 74)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	72*	70 (66; 74)	-1,4%	
		w.k.		69 (64; 73)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w badaniu kryterium określające chorobę łagodną;

§§ w badaniu kryterium określające chorobę umiarkowaną lub ciężką.

Również w próbie *Okuda 2013* przedstawiono ocenę bezwzględnych zmian %FVC w podgrupach chorych wyróżnionych w oparciu o wyjściowe wartości tego parametru wyrażonego jako % wartości należnej lub w ml. Dane na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 91. Zmiany FVC w zależności od wyjściowych parametrów oddechowych; badanie *Okuda 2013*.

<i>Okuda 2013</i>	Podgrupa	N	Średnia zmiana (SE) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem terapii [ml]	Średnia zmiana (SE) w ciągu 6 mies. po rozpoczęciu terapii [ml]	p
	≥ 80% <sup>#</sup>	4	-60 (96)	-80 (69)	0,840
% wartości należnej FVC w ciągu 6 mies. przed terapią PIR	< 80% i ≥ 70% <sup>#</sup>	11	-130 (58)	20 (70)	0,282
	< 70% i ≥ 60% <sup>#</sup>	10	-210 (44)	-60 (63)	0,156
	< 60%	11	-280 (72)	-80 (55)	0,074
wielkość zmiany FVC [ml] w ciągu 6 mies. przed terapią PIR	≥ 150 ml	16	-350 (48) <sup>^</sup>	30 (58) <sup>^</sup>	<b>&lt; 0,001</b>
	< 150 ml	20	-60 (20)	-100 (31)	0,274

<sup>#</sup> chorzy w pełni spełniający kryterium łagodnej do umiarkowanej choroby na podstawie wartości %FVC (*Kolb 2014*);

<sup>^</sup> większe złagodzenie spadku wartości FVC odnotowano również w podgrupie chorych z ≥ 100 ml zmianą FVC w ciągu 6 mies. przed PIR.

Biorąc pod uwagę wyjściową wartość należną FVC we wszystkich analizowanych podgrupach chorych nie odnotowano istotnych różnic w zmianie wartości natężonej pojemności płuc między 6 miesiącami przed i po rozpoczęciu terapii pirfenidone, a więc także u chorych z wyjściowym %FVC ≥ 60%, odpowiadających definicji choroby łagodnej do umiarkowanej. Podobnie znamiennej różnic nie odnotowano w podgrupie pacjentów z redukcją FVC o < 150 ml, natomiast w podgrupie pacjentów z re-

dukcją FVC o 150 ml lub więcej zastosowanie pirfenidonu doprowadziło do istotnego ( $p < 0,001$ ) złagodzenia ubytku natężonej pojemności płuc.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki na temat rocznych zmian FVC przed i po wprowadzeniu pirfenidonu w badaniu *Loeh 2015*.

Tabela 92. Roczna zmiana FVC przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie *Loeh 2015*.

Badanie	Punkt końcowy	N	PIR		Brak PIR (historyczna grupa kontrolna: N = 100)
			przed wprowadzeniem PIR	po wprowadzeniu PIR	
<b>Analiza ITT</b>					
<i>Loeh 2015</i>	średnia roczna zmiana %FVC (SE) [p.p.]	197	-7,0 (1,8) <sup>§</sup>	2,7 (3,6) <sup>§</sup>	nie stwierdzono istotnych zmian
	średnia roczna zmiana FVC (SE) [ml]		-248,1 (199,3) <sup>§</sup>	51,4 (351,4) <sup>§</sup>	
<b>Analiza per-protocol<sup>^</sup></b>					
<i>Loeh 2015</i>	średnia roczna zmiana %FVC (SE) [p.p.]	147	-13,0 (0,6)	7,7 (4,4)	bd.

§ różnica zmian pomiędzy analizowanymi okresami obserwacji (przed i po wprowadzeniu terapii PIR) była istotna statystycznie,  $p < 0,0001$  i wskazywała na zatrzymanie spadku FVC w trakcie stosowania pirfenidonu;

<sup>^</sup> w dodatkowej analizie wykazano istotny statystycznie efekt stosowania pirfenidonu u chorych z wcześniejszą progresją choroby – po rozpoczęciu leczenia odnotowano u nich roczną poprawę FVC średnio o 292 (SD: 185) ml ( $p < 0,0001$  vs zmiany odnotowane w analizowanym okresie przed terapią PIR); u chorych z wcześniejszą stabilną chorobą zmiany FVC w trakcie stosowania pirfenidonu wskazywały na utrzymywanie się u nich choroby stabilnej ( $p = 0,0715$  vs zmiany odnotowane w analizowanym okresie przed terapią PIR).

Średnia roczna zmiana wartości należnej FVC uległa istotnej poprawie po wprowadzeniu terapii pirfenidonem, z ubytku tej wartości przed leczeniem do przyrostu po terapii, odpowiednio -7,0 do 2,7 p.p.,  $p < 0,0001$ . Z kolei w historycznej grupie kontrolnej nie odnotowano istotnej zmiany w redukcji FVC. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z wcześniejszą progresją choroby rozpoczęcie leczenia pirfenidonem prowadziło do znamiennej poprawy średniej wartości FVC – o 292 (SE: 185) ml na rok,  $p < 0,0001$ .

Informacje o poszczególnych zmianach %FVC przedstawiono także w badaniu *Alhamad 2015*, które porównywało terapię pirfenidonem z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania zwiększenia %FVC o  $\geq 5\%$ , zmniejszenia %FVC o  $\geq 5\%$  oraz zmian mniejszych niż 5% między chorymi leczonymi pirfenidonem a pacjentami stosującymi schemat terapii bez analizowanego leku. Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami %FVC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.

Badanie	Rodzaj zmiany %FVC	PIR		Brak PIR		OR	95% CI	p	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%				
Alhamad 2015	↑ o ≥ 5%	10/32	31%	7/25	28%	1,169	0,370; 3,689	0,790	NS
	↓ o ≥ 5%	14/32	44%	14/25	56%	0,611	0,213; 1,754	0,359	NS
	brak zmian <sup>§</sup>	8/32	25%	4/25	16%	1,750	0,460; 6,653	0,408	NS

§ zmiana o ± 5%;  
NS nieistotne statystycznie.

Dane na temat chorych z poszczególnymi zmianami %FVC przedstawiono także w badaniu *Wijsenbeek 2015*. Wyniki zamieszczone w tabeli poniżej wskazują, że po zastosowaniu pirfenidonu większość (81%) pacjentów doświadczała redukcji %FVC mniejszych niż 5%.

Tabela 94. Odsetek chorych z poszczególnymi redukcjami %FVC; 6 mies. przed i 6 mies. po terapii pirfenidonem; badanie *Wijsenbeek 2015*.

Badanie	Rodzaj zmiany %FVC	6 mies. przed rozpoczęciem PIR		6 mies. po rozpoczęciu PIR	
		n/N	%	n/N	%
<i>Wijsenbeek 2015</i>	< 5%	19/32	59%*	26/32	81%*
	≥ 5% i ≤ 10%	7/32	22%*	3/32	9%*
	> 10%	6/32	19%*	3/32	9%*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 1.6.4.10. Pojemność życiowa płuc (VC)

Analizę pojemności życiowej płuc (VC, z ang. *vital capacity*) przeprowadzono w badaniach *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Ogura 2015* oraz *Iwasawa 2014*.

W badaniu *Arai 2014* podano, że w podgrupach pacjentów z I i II stopniem ciężkości ( $Pa_{O_2} \geq 70$  Torr) w okresie pomiędzy 3. a 12. miesiącem stosowania pirfenidonu odnotowano istotnie mniejszą zmianę VC w porównaniu do zmiany w analogicznym okresie obserwacji przed rozpoczęciem terapii pirfenidonem,  $p = 0,0039$  (co świadczy o skuteczności leku w spowalnianiu ubytku pojemności życiowej płuc). W przypadku chorych z IPF w stopniu III lub IV ( $Pa_{O_2} < 70$  Torr) nie zaobserwowano istotnego statystycznie efektu stosowania leku,  $p = 0,1784$ .

Z kolei w próbie *Bonella 2013* istotną redukcję spadku VC odnotowano jedynie w podgrupie pacjentów z chorobą stabilną, którzy mieli wykonaną pełną ocenę czynności płuc (z niem. *vollstandiger Lungenfunktion*) – z -333 (SD: 285) ml do -81 (SD: 26) ml,  $p = 0,006$ . W badaniu podano także, że odsetek

chorych z zmianą VC większą niż 5% uległ znamiennej redukcji po zastosowaniu pirfenidonu, odpowiednio 78% vs 26%,  $p = 0,018$ .

W badaniu *Ogura 2015* ocenę zmian VC przeprowadzono w populacji chorych leczonych co najmniej przez pół roku z co najmniej 1 pomiarem od momentu rozpoczęcia stosowania pirfenidonu. Po 12 miesiącach terapii średnia względna zmiana VC wyniosła -4,70% (SD: 0,82%).

Szczegółowe dane z badań bez grupy kontrolnej zaprezentowano w tabeli poniżej.

*Tabela 95. Wartość VC oraz odsetek chorych z poszczególnymi zmianami VC, wyrażonej jako % wartości należnej; badania Arai 2014 i Bonella 2013.*

Badanie	Podgrupa	Parametry oceny VC					
		mediana %VC (IQR) [%] po 3-6 mies. leczenia	średnia zmiana przed PIR (SD) [ml]; zmiana %	średnia zmiana po PIR (SD) [ml]; zmiana %	< 5% redukcja, n (%)	redukcja $\geq 5\%$ i $\leq 10\%$ , n (%)	redukcja > 10%, n (%)
Arai 2014	I st.c. (n = 8)	76,6 (69,7-83,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	II st.c. (n = 3)	87,6 (86,0-88,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	III st.c. (n = 8)	64,8 (57,7-71,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	IV st.c. (n = 12)	58,9 (47,7-64,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	łącznie (n = 31)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Bonella 2013 <sup>#</sup>	łącznie (n = 40)	bd.	-307 (271) <sup>^</sup> ; -8%	-132 (36); -2,6%	bd.	bd.	bd.
	Pacjenci z chorobą stabilną (n = 28)	bd.	bd.	bd.; 1,7% <sup>^^</sup>	bd.	bd.	bd.
	Pacjenci z progresją choroby (n = 12)	bd.	bd.	-498 (364); -11% <sup>\$</sup>	bd.	bd.	bd.
Ogura 2015	Pacjenci z chorobą stabilną i pełną oceną funkcjonalności płuc (n = 23)	bd.	-333 (285); bd.	-81 (26); bd.; <b>p = 0,006<sup>\$\$</sup></b>	przed: 5 (21,7%*) po: 17 (73,9%*)	przed: 10 (43,5%*) po: 3 (13,0%*)	przed: 8 (34,8%*) po: 3 (13,0%*)
	Pacjenci leczeni $\geq 6$ mies., z $\geq 1$ pomiarem po podaniu leku (n = 511)	bd.	bd.	-100 (bd.); -4,70% (SD: 0,82%)	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> > 10% redukcja wystąpiła u 29% chorych;

<sup>^^</sup> okres obserwacji 52 (zakres 12-321) tyg.; brak istotnych zmian w ciągu 6 miesięcy PIR;

<sup>#</sup> odsetek chorych, u których doszło do > 5% redukcji był istotnie mniejszy po 6 miesiącach terapii PIR, odpowiednio 78% vs 26%,  $p = 0,018$ ;

§ okres obserwacji 55 (zakres: 12-192) tyg.; brak istotnych zmian w ciągu 6 miesięcy PIR;  
 §§ po 6 miesiącach leczenia;  
 st.c. stopień ciężkości IPF wg JRS.

Dodatkowo w badaniu *Iwasawa 2014* odnaleziono informacje przedstawiające porównanie poszczególnych parametrów oceny VC pomiędzy pirfenidonom, a grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych z > 10% redukcją VC, natomiast średnia roczna zmiana %VC była istotnie mniejsza w grupie pirfenidonu w porównaniu do grupy kontrolnej, -3,9 p.p. vs -9,9 p.p.,  $p = 0,008$ . Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 96. Poszczególne zmiany %VC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie *Iwasawa 2014*.

Punkt końcowy	PIR	Brak PIR	Analiza istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami
redukcja %VC > 10%	8/38 (21,1%*)	16/40 (40%*)	RR = 0,53 (95% CI: 0,26; 1,08), NS*
średnia roczna zmiana %VC [p.p.]	-3,9 (SD: 7,7) (n = 35)	-9,9 (SD: 10,2) (n = 31)	<b>p = 0,008</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 NS nieistotne statystycznie.

#### 1.6.4.11. Całkowita pojemność życiowa płuc (TLC)

Ocenę zmian całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC, z ang. *total lung capacity*) wyrażonej jako % wartości należnej (%TLC) przedstawiono jedynie w publikacji *Loeh 2015*. Średnia roczna zmiana %TLC uległa znamiennej poprawie z -5,3 (SE: 0,3) p.p. przed terapią PIR do 1,8 (SE: 3,2) p.p. po wprowadzeniu terapii PIR,  $p = 0,0015$ .

Tabela 97. Roczna zmiana %TLC przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonom; badanie *Loeh 2015*.

Badanie	Punkt końcowy	PIR (N = 197)		Brak PIR (historyczna grupa kontrolna: N = 100)
		przed wprowadzeniem PIR	po wprowadzeniu PIR	
<i>Loeh 2015</i>	średnia roczna zmiana %TLC (SE) [p.p.]	-5,3 (0,3) <sup>^</sup>	1,8 (3,2) <sup>^</sup>	bd.

<sup>^</sup> różnica zmian pomiędzy analizowanymi okresami obserwacji (przed i po wprowadzeniu terapii PIR) była istotna statystycznie,  $p = 0,0015$  i wskazywała na zatrzymanie spadku %TLC w trakcie stosowania leku.

#### 1.6.4.12. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DL<sub>CO</sub>)

Dane na temat zmian zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DL<sub>CO</sub>) przedstawiono w próbach *Alhamad 2015*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Harari 2015*, *Loeh 2015*, *Wijsenbeek 2015*, *Okuda 2013* i *Oltmanns 2014*.

W próbie *Bonella 2013* nie odnotowano istotnych zmian należnej wartości DL<sub>CO</sub> w ciągu 6 miesięcy terapii pirfenidonom. Również w próbie *Harari 2015* nie wykazano znamiennego efektu stosowania leku – procentowy ubytek %DL<sub>CO</sub> był zbliżony w okresie 1 roku terapii pirfenidonom w porównaniu do

1 roku przed rozpoczęciem leczenia,  $p = 0,249$ ; wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w każdej z analizowanych podgrup chorych (patrz Tabela 99). Podobną obserwację poczyniono w badaniu *Wijsenbeek 2015*, gdzie nie stwierdzono istotnych różnic w redukcji %DL<sub>CO</sub> na 6 miesięcy przed i 6 po wprowadzeniu pirfenidonu,  $p = 0,214$ . Natomiast badaniu *Okuda 2013* po 6 miesiącach stosowania pirfenidonu stwierdzono znamiennej redukcję spadku %DL<sub>CO</sub>. Autorzy próby *Oltmanns 2014* podali jedynie, że po 6 i 12 miesiącach leczenia redukcja %DL<sub>CO</sub> wyniosła odpowiednio -4% (SD: 10%) i -9% (SD: 9%). W badaniu *Chaudhuri 2014* odnotowano, że w średnia zmiana %DL<sub>CO</sub> wynosiła -1,427 i 0,1 p.p./mies., odpowiednio w okresie 9 miesięcy przed i po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem, co oznacza redukcję ubytku wartości tego parametru.

Tabela 98. Zmiany %DL<sub>CO</sub> w trakcie okresu obserwacji; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Analizowany etap badania		N	Średnia (95% CI)	Średnia bez-względna zmiana (SD)	Bezwzględna różnica zmian; p
<b>Średni ubytek wartości DL<sub>CO</sub> wyrażonej jako % wartości należnej [p.p./miesiąc]</b>						
<i>Chaudhuri 2014</i>	9 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR		11	bd.	-1,427 (5,200*)	1,527*; bd.
	9 mies. terapii PIR		15	bd.	0,1 (1,421*)	
<b>Zmiana DL<sub>CO</sub> wyrażonej jako % wartości należnej [%]</b>						
<i>Bonella 2013</i>	6 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR		40	bd.	-9 (bd.)	2* p.p.; bd.
	6 mies. terapii PIR <sup>§</sup>			bd.	-7 (bd.) <sup>§§</sup>	
<i>Harari 2015</i>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	128	51 (48; 55)	-7,8 <sup>#</sup>	-7,1 p.p.; p = 0,249
		w.k.		47 (44; 49)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	128	47 (44; 49)		
		w.k.		40 (37; 43)		
<i>Okuda 2013</i>	6 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR		36	bd.	-8,5 (18,0*) <sup>^</sup>	0,6* p.p.; bd.
	6 mies. przed + 6 mies. po rozpoczęciu terapii PIR <sup>^^</sup> (12 mies.)		36	bd.	-7,9 (20,4*)	
<i>Oltmanns 2014</i>	6 mies. terapii PIR		61	bd.	-4 (10)	-5* p.p.; bd.
	12 mies. terapii PIR			bd.	-9 (9)	
<i>Wijsenbeek 2015</i>	6 mies. przed rozpoczęciem terapii PIR		26	bd.	-6,7 (p = 0,003)	3,7 p.p.*; p = 0,214
	6 mies. po rozpoczęciu terapii PIR			bd.	-3,0 (p = 0,033)	
<b>Zmiana DL<sub>CO</sub></b>						
<i>Harari 2015</i>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	128	12,28 (11,45; 13,11)	-8,2% <sup>#</sup>	-5,0; p = 0,355
		w.k.		11,27 (10,60; 11,95)		

Badanie	Analizowany etap badania		N	Średnia (95% CI)	Średnia bezwzględna zmiana (SD)	Bezwzględna różnica zmian; p
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	128	11,27 (10,60; 11,95)	-13,2% <sup>#</sup>	
		w.k.		9,78 (8,90; 10,66)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\$ zarówno w podgrupie pacjentów z chorobą stabilną, jak i u chorych z progresją nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian %DL<sub>CO</sub> w ciągu 6 miesięcy trwania terapii PIR;

\$\$ w podgrupie pacjentów z chorobą stabilną w okresie 52 (zakres: 12-321) tyg. 0,5%, a w podgrupie chorych z progresją w okresie 55 (zakres: 12-192) tyg. -16%;

# średnia procentowa zmiana;

^ zmiana istotna statystycznie w analizowanym okresie obserwacji, p = 0,01;

^^ w przypadku wyłącznie okresu 6 miesięcy terapii pirfenidonem odnotowano zwiększenie %DL<sub>CO</sub> o 0,6 p.p.; po wdrożeniu leczenia PIR odnotowano istotne zmniejszenie ubytku %DL<sub>CO</sub>.

Tabela 99. Zmiany DL<sub>CO</sub> w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego %FVC i stadium choroby wg klasyfikacji GAP; badanie Harari 2015.

Rodzaj analizy	Okres obserwacji		N	Średnia (95% CI)	Średnia procentowa zmiana w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p
<b>DL<sub>CO</sub> wyrażona jako % wartości należnej</b>						
%FVC > 75% <sup>§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	59	55 (50; 60)	-7,3%	-4,5; p = 0,605
		w.k.		51 (47; 55)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	59	51 (47; 55)	-11,8%	
		w.k.		45 (41; 50)		
Stadium I IPF wg GAP <sup>§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	48	58 (53; 63)	-6,9%	-7,9; p = 0,113
		w.k.		54 (51; 58)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	48	54 (51; 58)	-14,8%	
		w.k.		46 (41; 50)		
%FVC ≤ 75% <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	69*	48 (43; 52)	-10,4%	-8,2; p = 0,279
		w.k.		43 (39; 46)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	69*	43 (39; 46)	-18,6%	
		w.k.		35 (30; 39)		
Stadium II/III IPF wg GAP <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	72*	47 (43; 51)	-12,8%	-1,9; p = 0,897
		w.k.		41 (38; 44)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	72*	41 (38; 44)	-14,6%	
		w.k.		35 (31; 39)		
<b>DL<sub>CO</sub></b>						
%FVC > 75% <sup>§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	w.p.	59	13,22 (12,05; 14,39)	-6,7%	-2,1; p = 0,792
		w.k.		12,33 (11,38; 13,29)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	w.p.	59	12,33 (11,38; 13,29)	-8,8%	
		w.k.		11,24 (9,98; 12,50)		
Stadium I IPF	1 rok przed rozpoczę-	w.p.	48	13,96	-6,9%	-7,0;



Rodzaj analizy	Okres obserwacji	N	Średnia (95% CI)	Średnia procentowa zmiana w analizowanym okresie obserwacji	Bezwzględna różnica zmian [p.p.]; p
wg GAP <sup>§</sup>	ciem terapii PIR		(12,74; 15,17)		p = 0,305
	w.k.		13,00 (12,01; 13,99)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	48	13,00 (12,01; 13,99)	-13,8%	
	w.k.		11,20 (9,83; 12,56)		
%FVC ≤ 75% <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	69*	11,46 (10,33; 12,58)	-9,8%	-8,1; p = 0,317
	w.k.		10,34 (9,44; 11,24)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	69*	10,34 (9,44; 11,24)	-17,9%	
	w.k.		8,49 (7,31; 9,67)		
Stadium II/III IPF wg GAP <sup>§§</sup>	1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR	72*	11,21 (10,17; 12,24)	-9,8%	-3,2; p = 0,739
	w.k.		10,11 (9,30; 10,92)		
	1 rok po rozpoczęciu terapii PIR	72*	10,11 (9,30; 10,92)	-13,1%	
	w.k.		8,79 (7,67; 9,90)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w badaniu kryterium określające chorobę łagodną;

§§ w badaniu kryterium określające chorobę umiarkowaną lub ciężką.

W próbie *Loeh 2015* odnotowano, że średni roczny ubytek należnej wartości DL<sub>CO</sub> zmniejszył się z -37,0 (SE: 1,4) do -6,5 (SE: 7,5) p.p. i zmiana ta była istotna statystycznie, p < 0,0001.

Tabela 100. Roczna zmiana %DL<sub>CO</sub> przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie *Loeh 2015*.

Badanie	Punkt końcowy	PIR (N = 197)		Brak PIR (historyczna grupa kontrolna: N = 100)
		przed wprowadzeniem PIR	po wprowadzeniu PIR	
<i>Loeh 2015</i>	średnia roczna zmiana %DL <sub>CO</sub> (SE) [p.p.]	-37,0 (1,4) <sup>^</sup>	-6,5 (7,5) <sup>^</sup>	bd.

<sup>^</sup> różnica zmian pomiędzy analizowanymi okresami obserwacji (przed i po wprowadzeniu terapii) była istotna statystycznie, p < 0,0001.

Z kolei dane z badania z grupą kontrolną *Alhamad 2015* wskazują na brak istotnych różnic między schematem leczenia z pirfenidonem a terapią bez niego w częstotliwości uzyskiwania poszczególnych zmian %DL<sub>CO</sub> – szczegółowe dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 101. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami DL<sub>CO</sub>; badanie *Alhamad 2015*.

Badanie	Rodzaj zmiany %DL <sub>CO</sub>	PIR		Brak PIR		OR	95% CI	p	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%				
<i>Alhamad 2015</i>	↑ o ≥ 5%	10/32	31%	6/25	24%	1,439	0,441; 4,702	0,546	NS
	↓ o ≥ 5%	13/32	41%	13/25	52%	0,632	0,220; 1,814	0,392	NS
	brak zmian <sup>§</sup>	9/32	28%	6/25	24%	1,239	0,374; 4,108	0,726	NS

§ zmiana o ± 5%;



NS nieistotne statystycznie.

### 1.6.4.13. Wskaźnik oksygenacji Horowitza

Analizę zmian wskaźnika oksygenacji Horowitza wykonano w badaniu *Loeh 2015*, w którym wykazano, że wprowadzenie terapii PIR prowadzi do istotnego zmniejszenia redukcji wartości tego wskaźnika, odpowiednio -76,8% vs -5,4%,  $p < 0,0001$ . Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Roczna zmiana wskaźnika oksygenacji Horowitza przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie *Loeh 2015*.

Badanie	Punkt końcowy	PIR (N = 197)		Brak PIR (historyczna grupa kontrolna: N = 100)
		przed wprowadzeniem PIR	po wprowadzeniu PIR	
<i>Loeh 2015</i>	średnia roczna względna zmiana wskaźnika oksygenacji Horowitza (SE)	-76,8% (2,3%) <sup>^</sup>	-5,4% (13,6%) <sup>^</sup>	bd.

<sup>^</sup> różnica zmian pomiędzy analizowanymi okresami obserwacji (przed i po wprowadzeniu terapii PIR) była istotna statystycznie,  $p < 0,0001$ .

### 1.6.4.14. Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej ( $Pa_{O_2}$ )

Z oceny ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej, przedstawionej w próbie *Alhamad 2015*, wynika, że częstość uzyskiwania każdej z analizowanych zmian nie różni się istotnie między pirfenidonem a schematem terapii bez pirfenidonu (szczegółowe dane poniżej).

Tabela 103. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami  $Pa_{O_2}$ ; badanie *Alhamad 2015*.

Badanie	Rodzaj zmiany $Pa_{O_2}$	PIR		Brak PIR		OR	95% CI	p	NNT/NNH (95% CI)
		n/N	%	n/N	%				
<i>Alhamad 2015</i>	↑ $o \geq 5$ mmHg	13/32	41%	8/25	32%	1,454	0,485; 4,356	0,503	NS
	↓ $o \geq 5$ mmHg	9/32	28%	9/25	36%	0,696	0,226; 2,138	0,526	NS
	brak zmian <sup>§</sup>	10/32	31%	8/25	32%	0,966	0,314; 2,974	0,952	NS

§ zmiana  $o \pm 5$  mmHg;

NS nieistotne statystycznie.

### 1.6.4.15. Odpowiedź na leczenie

Analizę odpowiedzi na leczenie pirfenidonem przedstawiono w badaniach *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Iwasawa 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*. Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie przyjęte w badaniach zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 104. Definicje odpowiedzi na leczenie; badania włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Opis					
		Ocena (3-6 miesięcy po rozpoczęciu PIR)	fizjologiczna <sup>1</sup>			objawowa <sup>2</sup>	
		FVC lub TLC	DL <sub>CO</sub>	AaDO <sub>2</sub>	zmodyfikowana skala MRC <sup>^</sup>	natężenie kaszlu	zakres nieprawidłowości mięszu
Arai 2014 <sup>^^</sup>	poprawa	10% ↑	15% ↑	↑ o 10 [Torr]	↓	↓	↓
	choroba stabilna	zmiana w zakresie 10%	zmiana w zakresie 15%	zmiana w zakresie 10 [Torr]	bez zmian	bez zmian	bez zmian
	progresja*	10% ↓	15% ↓	↓ o 10 [Torr]	↑	↑	↑
Bonella 2013	choroba stabilna	↓ VC o < 5% wartości należnej i ↓ DL <sub>CO</sub> o < 10% wartości należnej + bez względu na obecność lub brak poprawy w zakresie zmian radiologicznych i objawów choroby					
	progresja*	↓ VC o > 5% wartości należnej i ↓ DL <sub>CO</sub> o > 10% wartości należnej ± poprawa w zakresie zmian radiologicznych i objawów choroby					
Iwasawa 2014	choroba stabilna	↓ %VC o < 10%/rok					
	progresja*	↓ %VC o ≥ 10%/rok					
Loeh 2015	kryteria zmian %FVC określające chorobę: stabilną – zmiana o ≤ 10%/rok (lub o ≤ 5%/rok), niestabilną (progresywną) – zmiana o > 10%/rok (lub o > 5%/rok)						
	poprawa	↑ %VC o ≥ 10%/rok (lub o ≥ 5%/rok)					
Ogura 2015	choroba stabilna	Zmiana %VC w zakresie 10% (lub 5%)					
	progresja*	↓ %VC o ≥ 10%/rok (lub o ≥ 5%/rok)					
Oltmanns 2014	progresja*	↓ %FVC o ≥ 10% i/lub ↓ %DL <sub>CO</sub> o ≥ 15% <sup>3</sup>					
	poprawa	↑ %FVC o ≥ 10%/rok					
Wijsenbeek 2015 <sup>**</sup>	choroba stabilna	zmiana %FVC w zakresie 10%/rok					
	progresja	↓ %FVC o ≥ 10%/rok					

\* w badaniu Arai 2014 i Iwasawa 2014 stosowano określenie *deterioration*, w próbie Bonella 2013 *Progression*, a w badaniu Ogura 2015 i Oltmanns 2014 *worsening*;

\*\* w próbie nie podano jednoznacznie definicji odpowiedzi na leczenie, ale z uwagi na to, że w publikacji przedstawiono osobne informacje na temat skategoryzowanych zmian %FVC (< 5%, ≥ 5% do ≤ 10%, > 10%), dane te, z uwagi na podobieństwo definicji z częścią badań potraktowano jako odpowiadające ocenie odpowiedzi na leczenie;

<sup>^</sup> skala oceniająca duszność po wysiłku;

<sup>^^</sup> ocena odpowiedzi w krótkim okresie leczenia (ang. *short-term response*), wynoszącym 3-6 miesięcy;

<sup>1</sup> poprawa/pogorszenie co najmniej dwóch z 3 parametrów oznaczała całkowitą poprawę/pogorszenie;

<sup>2</sup> stopnie natężenia kaszlu: 0 – brak kaszlu, 3 – kaszel niekontrolowany lekami;

<sup>3</sup> w badaniu nie sprecyzowano jakiego okresu czasu dotyczyła redukcja przedstawiona w definicji progresji redukcja %FVC i %DL<sub>CO</sub>;

AaDO<sub>2</sub> zmiany pęcherzykowego tętniczego ciśnienia tlenu w spoczynku.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowo dane z badań bez grupy kontrolnej.

Tabela 105. Odpowiedź na leczenie; badania włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Badanie	Rodzaj analizy	Odpowiedź na leczenie		
		poprawa	choroba stabilna	progresja <sup>^</sup>
Arai 2014	Populacja ogółem (N = 31)	6 (19,4%)*	16 (51,6%)*	9 (29,0%)*
	I stopień ciężkości IPF (n = 8)	3 (37,5%*)	5 (62,5%*)	0 (0%)
	II stopień ciężkości IPF (n = 3)	2 (66,7%*)	1 (33,3%*)	0 (0%)
	III stopień ciężkości IPF (n = 8)	1 (12,5%*)	3 (37,5%*)	4 (50%*)
	IV stopień ciężkości IPF (n = 12)	0 (0%)	7 (58,3%*)	5 (41,7%*)
Bonella 2013	Populacja ogółem (N = 40)	bd.	28 (70%)	12 (30%)
Ogura 2015**	Populacja chorych leczonych ≥ 6 mies., z pomiarem VC początkowym i po 12 miesiącach (N = 224)	27* (12,1%)	138* (61,6%)	59* (26,3%)
Oltmanns 2014	Populacja oceny PTF (N = 39) <sup>^^</sup>	0 (0%)	24 (62%)	15 <sup>#</sup> (38%)
	PIR w monoterapii (n = 40)	bd.	bd.	8 (20%)
	PIR + kortykosteroidy i/lub NAC (n = 21*)	bd.	bd.	7 (33%)
	Obecna rozedma płuc (n = 11)	bd.	bd.	3 (27%)
	Brak rozedmy płuc (n = 50*)	bd.	bd.	12 (24%)
Wijsenbeek 2015	Populacja leczona pirfenidonem przez 12 miesięcy (N = 48)	3 (6,3%*)	35 (72,9%*)	4 (8,3%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przy uwzględnieniu 5% progu zmian odsetki poszczególnych odpowiedzi wyniosły odpowiednio: 20,5%, 37,5% i 42,0%;

<sup>^</sup> w badaniu Arai 2014 stosowano określenie *deterioration*, w próbie Bonella 2013 *Progression*, a w badaniu Ogura 2015 i Oltmanns 2014 *worsening*;

<sup>^^</sup> chorzy poddani obserwacji przez > 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, włączeni do oceny czynności płuc (PTF, z ang. *pulmonary function test*);

<sup>#</sup> u 5/15 (33%) progresja wystąpiła około 3 miesiąca po rozpoczęciu leczenia, po czym w późniejszym okresie terapii nastąpiła u nich stabilizacja choroby.

Na podstawie analizowanych prób można stwierdzić, że wśród chorych leczonych pirfenidonem odsetek chorych uzyskujących poprawę wyniósł 6,3-19,4% (próby Arai 2014, Ogura 2015 i Wijsenbeek 2015), odsetek pacjentów z chorobą stabilną mieścił się w zakresie 51,6-72,9% (wszystkie badania), natomiast progresję choroby stwierdzono u 8,3-38% pacjentów (wszystkie badania). Dodatkowo w badaniu Oltmanns 2013 podano, że w populacji ogólnej (N = 61) uśredniony czas do progresji choroby wynosił 8,1 (SD: 5) miesiąca.

Dane z badania Arai 2014 wskazują, że u chorych z I i II stopniem ciężkości IPF nie obserwowano przypadków progresji, natomiast u chorych z III i IV stopniem ciężkości stanowiły one odpowiednio 50% i 41,7% odpowiedzi na leczenie, przy odpowiednio 37,5% i 58,3% pacjentów z chorobą stabilną (należy jednak pamiętać, że klasyfikacja azjatycka opiera się na ocenie wartości ciśnienia parcjalnego

we krwi tętniczej, a nie na wynikach badań czynnościowych płuc, jak to ma miejsce w definicjach zaawansowania IPF dla chorych rasy białej).

W badaniu *Loeh 2015* odnaleziono informacje wskazujące, że, przy przyjęciu 10% zmiany wartości należnej FVC jako granicznej dla odróżnienia choroby stabilnej i progresji, 86,9% chorych, którzy wcześniej wykazywali progresję, po zastosowaniu pirfenidonu uzyskało stabilizację choroby. Przy założeniu 5% procentowej zmiany, uznawanej za bardziej istotną klinicznie, odsetek ten wyniósł 79,6%. Dane przedstawiono zbiorczo poniżej.

*Tabela 106. Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego statusu choroby (stabilna lub niestabilna) w oparciu o zmiany %FVC; badanie Loeh 2015.*

Status choroby (przed → po PIR)	Odcięcie: zmiana %FVC o 10%/rok <sup>#</sup>		Odcięcie: zmiana %FVC o 5%/rok <sup>#</sup>	
	n/N	%	N	%
stabilna → stabilna	37/97	38,1%	20/97	20,6%
niestabilna → stabilna	40/97	41,2%	51/97	52,6%
niestabilna → niestabilna	6/97	6,2%	13/97	13,4%
stabilna → niestabilna	14/97	14,4%	13/97	13,4%

# kryterium zmian %FVC określające chorobę stabilną – zmiana  $o \leq 10\%/rok$  (lub  $o \leq 5\%/rok$ ), niestabilną/progresywną – zmiana  $o > 10\%/rok$  (lub  $o > 5\%/rok$ ).

Dane na temat porównania częstości poszczególnych odpowiedzi na leczenie (w oparciu o zmiany wartości należnej VC) z badania *Iwasawa 2014* zamieszczono w poniższej tabeli – pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne statystycznie.

*Tabela 107. Odpowiedź na leczenie w oparciu o zmiany %VC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Iwasawa 2014.*

<i>Iwasawa 2014</i>	PIR	Brak PIR	RR/RB (95% CI)
choroba stabilna	27/38 (71,1%)	15/40 (37,5%)	<b>1,89 (1,21; 2,97), NNT = 3 (2; 8)*;</b> <b>p = 0,035</b>
pogorszenie ( <i>worsening</i> )	11/38 (28,9%*)	25/40 (62,5%)	<b>0,46 (0,27; 0,81), NNT = 3 (2; 8)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po roku terapii pirfenidonem stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania przez chorych choroby stabilnej było istotnie, o 89% wyższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej, RB = 1,89 (95% CI: 1,21; 2,97), p = 0,035. Z kolei ryzyko wystąpienia pogorszenia było istotnie mniejsze podczas terapii pirfenidonem, RR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,81).

### 1.6.4.16. Zmiany morfologii płuc w obrazie tomografii komputerowej (HRCT)

W części badań podano, iż ocenę odpowiedzi na leczenie wykonywano w oparciu o analizę obrazu tomografii komputerowej. W badaniu *Arai 2014* sprecyzowano, że na podstawie oceny radiologicznej progresję choroby stwierdzono u 4,9% chorych.

Tabela 108. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie obrazu tomografii komputerowej; badanie *Arai 2014*.

Badanie	Rodzaj odpowiedzi na podstawie CT	PIR (n = 41)	
		n	%
<i>Arai 2014</i>	poprawa	2	4,9%*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Szczegółowe dane na temat analizy radiologicznej odpowiedzi na terapię pirfenidonem zamieszczono w próbie *Iwasawa 2014*. Ocenę radiologiczną wykonywano w 5-punktowej skali: 1 – poprawa, 2 – prawdopodobna poprawa, 3 – brak zmian, 4 – prawdopodobne pogorszenie i 5 – pogorszenie. Chorzy z punktacją ≤ 3 byli uznawani za pacjentów z chorobą stabilną, a u pacjentów z wynikiem 4 i 5 stwierdzono progresję choroby. Dodatkowo przeprowadzono ocenę wizualną z podziałem obrazu powierzchni płuc na następujące kategorie: stan normalny, rozedma płuc, zagęszczenie typu „matowa szyba”, konsolidacja i zwłóknienie. Dane zaprezentowano w tabelach poniżej – pogrubiona czcionka oznacza wynik znamieny statystycznie.

Tabela 109. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie obrazu tomografii komputerowej; badanie *Iwasawa 2014*.

Badanie	Rodzaj odpowiedzi na podstawie CT	PIR (n = 38)		Brak PIR (n = 40)		RR/RB (95% CI)
		n	%	n	%	
<i>Iwasawa 2014</i>	choroba stabilna <sup>#^</sup>	24	63,2	12	30,0	<b>2,11 (1,24; 3,58), NNT = 4 (2; 9)*; p = 0,006;</b>
	progresja (deterioration) <sup>##^</sup>	14	36,8%*	28	70,0%*	<b>0,53 (0,33; 0,84), NNT = 4 (2; 9)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# w tym (PIR vs brak PIR): poprawa objawów (1 vs 1), prawdopodobna poprawa (2 vs 1), brak zmian (21 vs 10);

## w tym (PIR vs brak PIR): prawdopodobne pogorszenie objawów (6 vs 10), pogorszenie (8 vs 18);

^ zmiany w obrazie CT oceniane przez radiologów były istotnie skorelowane ze zmianami VC, p < 0,001.

Tabela 110. Wizualna ocena płuc na podstawie obrazu tomografii komputerowej HRCT; badanie *Iwasawa 2014*.

Badanie	Wizualna ocena płuc na podstawie CT	PIR (n = 38)		Brak PIR (n = 40)		p dla porównania zmian
		średnia w.p. [%]	średnia zmiana (SD) [%/rok]	średnia w.p. [%]	średnia zmiana (SD) [%/rok]	
<i>Iwasawa 2014</i>	obraz normalny	80,8 (11,0)	-3,1 (5,8)	80,4 (8,0)	-10,7 (16,1)	<b>0,007</b>

Badanie	Wizualna ocena płuc na podstawie CT	PIR (n = 38)		Brak PIR (n = 40)		p dla porównania zmian
		średnia w.p. [%]	średnia zmiana (SD) [%/rok]	średnia w.p. [%]	średnia zmiana (SD) [%/rok]	
	rozedma płuc	2,5 (4,0)	1,3 (2,6)	2,2 (5,2)	1,5 (2,3)	NS
	zagęszczenie typu „matowa szyba”	4,6 (4,8)	-0,29 (3,0)	5,5 (4,2)	2,0 (6,4)	<b>0,047</b>
	konsolidacja	0,17 (0,39)	0,19 (0,77)	0,17 (0,38)	0,37 (1,0)	NS
	zwłóknienie <sup>^</sup>	12,0 (7,0)	2,1 (2,8)	11,8 (6,2)	6,8 (9,9)	<b>0,006</b>

<sup>^</sup> zmiany procentowego obszaru objętego zwłóknieniem/rok były istotnie skorelowane ze zmianami VC/rok,  $p < 0,001$ ); NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Iwasawa 2014* na podstawie oceny radiologicznej stwierdzono, że odpowiedź stabilna występowała istotnie częściej u pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu do chorych bez takiej terapii, odpowiednio 63,2% vs 30,0%,  $p = 0,006$ . U chorych przyjmujących pirfenidon znamienne rzadziej występowała także progresja radiologiczna, RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84).

W oparciu o wizualną ocenę tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) stwierdzono, że w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych leczonych pirfenidonem nastąpiła istotnie mniejsza redukcja obszaru obrazu normalnego ( $p = 0,007$ ), znamienna redukcja zagęszczenia typu „matowa szyba” w porównaniu do jego zwiększenia w grupie kontrolnej ( $p = 0,047$ ) oraz mniejsze zwiększenie obszaru ze zwłóknieniem ( $p = 0,006$ ). Dodatkowo w próbie przeprowadzono dokładniejszą analizę zdjęć tomografii komputerowej z wykorzystaniem systemu GHNC (z ang. *Gaussian Histogram Normalized Correlation*), który klasyfikuje poszczególne piksele obrazu do zdefiniowanych domen. Wykazano, że u chorych otrzymujących pirfenidon nastąpiła istotnie mniejsza zmiana obszaru konsolidacji i zwłóknienia w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio  $p = 0,007$  i  $p < 0,001$ ).

#### 1.6.4.17. Jakość życia

Porównanie jakości życia pacjentów leczonych i nieleczonych pirfenidonem przedstawiono w próbie *Alhamad 2015*. W żadnej z domen skali SF-36 nie stwierdzono istotnych różnic między pirfenidonem a schematem leczenia z grupy kontrolnej. Nie odnotowano także znamiennych różnic w poszczególnych domenach w porównaniu do wartości wyjściowych. Dane przedstawiono zbiorczo poniżej.

Tabela 111. Ocena jakości życia; badanie *Alhamad 2015*.

Badanie	Domeny skali SF-36	PIR (n = 30)		Brak PIR (n = 22)		p (PIR vs brak PIR)	
		średnia (SD) [pkt.] w.p.	średnia (SD) [pkt.] w.k.	średnia (SD) [pkt.] w.p.	średnia (SD) [pkt.] w.k.	w.p.	w.k.
<i>Alhamad 2015</i> <sup>^</sup>	Funkcjonowanie fizyczne	42,0 (26,5)	46,0 (31,0)	45,0 (27,4)	35,9 (31,4)	0,693	0,254

Badanie	Domeny skali SF-36	PIR (n = 30)		Brak PIR (n = 22)		p (PIR vs brak PIR)	
		średnia (SD) [pkt.]		średnia (SD) [pkt.]			
		w.p.	w.k.	w.p.	w.k.	w.p.	w.k.
	Stan fizyczny	30,0 (41,7)	35,0 (43,4)	21,6 (36,4)	30,7 (41,5)	0,453	0,719
	Ból fizyczny	58,3 (25,4)	70,8 (28,1)	47,3 (19,9)	60,0 (25,7)	0,096	0,164
	Ogólne zdrowie	44,8 (12,6)	46,2 (19,6)	41,8 (10,2)	42,3 (11,8)	0,360	0,413
	Witalność	45,8 (24,6)	44,7 (25,4)	49,1 (18,4)	36,4 (19,6)	0,604	0,207
	Funkcjonowanie w społeczeństwie	60,8 (22,7)	65,4 (28,2)	55,1 (28,5)	56,2 (31,5)	0,424	0,276
	Problemy emocjonalne	40,0 (45,0)	63,3 (44,1)	45,4 (43,1)	48,5 (49,0)	0,662	0,258
	Problemy fizyczne	70,1 (20,0)	70,0 (20,7)	64,2 (19,6)	66,2 (12,6)	0,291	0,447
	Ogólne zdrowie fizyczne	43,8 (22,3)	49,5 (22,4)	38,9 (16,3)	42,2 (20,5)	0,390	0,237
	Ogólne zdrowie psychiczne	54,2 (22,7)	60,8 (25,6)	53,5 (14,7)	51,8 (22,0)	0,894	0,189

<sup>^</sup> wartości poszczególnych domen nie zmieniły się istotnie w porównaniu do wartości wyjściowych w obrębie grup.

### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa terapii pirfenidonem przeprowadzono w większości włączonych badań bez randomizacji, z wyjątkiem prób *Harari 2015* i *Iwasawa 2014*. W niniejszym rozdziale dane przedstawiono osobno dla prób bez grup kontrolnych i badań z grupami kontrolnymi. W próbie *Loeh 2015*, w którym wyróżniono historyczną grupę kontrolną bez pirfenidonu, nie przeprowadzono formalnej oceny bezpieczeństwa dla porównania wyróżnionych grup leczenia, dlatego informacje z niego pochodzące przedstawiono z danymi dla badań bez grupy kontrolnej.

#### 1.6.5.1. Poszczególne AEs

Dane o częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) podczas stosowania pirfenidonu odnaleziono w próbach *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*, a także w badaniu porównującym stosowanie pirfenidonu do schematu leczenia bez niego, *Alhamad 2015*. Informacje szczegółowe z poszczególnych badań bez grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 112. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badania bez grupy kontrolnej włączone od oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Rodzaj AEs	Arai 2014 (N = 41)	Bonella 2013 (N = 45)	Chaudhuri 2014 (N = 40)	Ogura 2015 (N = 1371)	Okuda 2013 (N = 76)	Oltmanns 2014 (N = 61)	Loeh 2015 (N = 197)	Wijsen- beek 2015 (N = 63)
<b>jakiegokolwiek</b>	<b>31 (75,6%)</b>	<b>26 (58%)</b>	<b>23 (58%)<sup>1</sup></b>	<b>885 (64,6%)<sup>^^^</sup></b>	<b>64 (84,2%)</b>	<b>52 (85%)</b>	<b>bd.</b>	<b>36 (57,1%)</b>
fototoksyczność, rumień i pokrzywka	bd.	7 (15%) <sup>4</sup>	bd.	bd.	bd.	7 (11%) <sup>4</sup>	45* (22,8%)	bd.
suchość skóry	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	21* (10,7%)	bd.
nudności	24 (58,5%) <sup>^</sup>	15 (33%)	bd.	109 (8,0%)	9 (11,8%)	bd.	69* (35%)	7 (11,1%)
wymioty		bd.	bd.	20 (1,5%)	bd.	bd.	9* (4,6%)	bd.
biegunka	1 (2,4%)	6 (13%)	bd.	26 (1,9%)	bd.	bd.	13* (6,6%)	bd.
zaparcia	bd.	bd.	bd.	25 (1,8%)	bd.	bd.	3* (1,5%)	bd.
zwiększona aktywność en- zymów wątro- bowych	bd.	2 (4%)**	4 (10%*)***	γ-GTP ↑: 37 (2,7%)	γ-GTP ↑: 17 (22,4%) AST ↑ <sup>2</sup> : 13 (17,1%) ALT ↑ <sup>2</sup> : 14 (18,4%)	12 <sup>5</sup> (20%)	10* (5,1%)	bd.
niestrawność	bd.	bd.	bd.	21 (1,5%)	bd.	bd.	15* (7,6%)	bd.
ból brzucha	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	10* (5,1%)	bd.
zaburzenia smaku	bd.	bd.	bd.	26 (1,9%)	bd.	bd.	4* (2,0%)	bd.
utrata apetytu	bd.	12 (27%)	bd.	383 (27,9%)	bd.	bd.	56* (28,4%)	16 (25,3%) <sup>7</sup>
utrata masy ciała	bd.	9 (20%)	bd.	bd.	bd.	18 (30%)	31* (15,7%)	2 (3,2%)
objawy depresji i lęku	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	5* (2,5%)	bd.
zaburzenia snu	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	4 (7%)	10* (5,1%)	bd.
zawroty głowy (vertigo i dizzi- ness)	1 (2,4%) <sup>#</sup>	2 (4%)	bd.	29 (2,1%)	bd.	bd.	16* (8,1%)	4 (6,3%)
ból głowy	bd.	2 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	8* (4,1%)	bd.
zmęczenie	bd.	8 (18%)	bd.	bd.	11 (14,5%)	33 (54%)	65* (33,0%)	6 (9,5%)
ból stawów	bd.	2 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	20* (10,2%)	bd.
ból mięśni	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.		bd.
infekcje górnych dróg oddech- owych	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3* (1,5%)	bd.



Rodzaj AEs	Arai 2014 (N = 41)	Bonella 2013 (N = 45)	Chaudhuri 2014 (N = 40)	Ogura 2015 (N = 1371)	Okuda 2013 (N = 76)	Oltmanns 2014 (N = 61)	Loeh 2015 (N = 197)	Wijsen- beek 2015 (N = 63)
kaszel	bd.	2 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	27* (13,6%)	bd.
duszności	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	11* (5,6%)	bd.
ból w klatce piersiowej	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	7* (3,6%)	bd.
ból niższych części nóg	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	12* (6,1%)	bd.
nadwrażliwość na światło	5 (12,2%)	bd.	bd.	197 (14,4%)	14 (18,4%)	bd.	bd.	6 (9,5%)
skórne reakcje alergiczne	2 (4,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
senność	2 (4,9%)	bd.	bd.	45 (3,3%)	5 (6,6%)	bd.	bd.	bd.
fotofobia	1 (2,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
wysypka	bd.	3 (7%)	4* (10,3%)	34 (2,5%)	5 (6,6%)	bd.	bd.	4 (6,3%)
odma płucna	bd.	bd.	1* (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> )	bd.	bd.	bd.	bd.	32 (42,1%) <sup>3</sup>	bd.	bd.	bd.
dolegliwości żołądkowe	bd.	bd.	bd.	86 (6,3%)	9 (11,8%)	bd.	bd.	5 (7,9%)
żołądkowo- jelitowe AEs	bd.	17 (38%)	87%^^	bd.	bd.	36 (59%)	bd.	bd.
skórne AEs	bd.	10 (22%)	bd.	bd.	bd.	17 (28%)	bd.	bd.
niefototoksyczne AEs	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (13%)	bd.	bd.
fototoksyczne i niefototoksyczne AEs	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (3%)	bd.	bd.
inne	bd.	bd.	bd.	bd.	4 (5,3%)	bd.	bd.	bd.
zgaga	bd.	4 (9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
złe samopoczucie	bd.	bd.	bd.	72 (5,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.
nieprawidłowa czynność wątro- by	bd.	bd.	bd.	42 (3,1%) <sup>6</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.
świąd	bd.	bd.	bd.	16 (1,2%)	bd.	bd.	bd.	3 (4,7%)
zwiększone stężenie białka CRP	bd.	bd.	bd.	14 (1,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* AST i ALT > 3 × GGN;

\*\*\* łagodne zaburzenia testów wątrobowych, które ustąpiły samoistnie bez konieczności zmiany schematu terapii lub wdrożenia dodatkowego leczenia;

^ nudności lub utrata łaknienia (*anorexia*) lub obydwa jednocześnie;

^^ odsetek AEs;

- ^^^ w okresie  $\leq 12$  mies. odnotowano 1787 zdarzeń niepożądanych; w próbie nie stwierdzono różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między chorymi z lub bez upośledzeń funkcji wątroby bądź nerek;
- # *vertigo*;
- <sup>1</sup> u 52% chorych odnotowano 1 AE, u 31% 2 AEs, a u 17%  $\geq 3$  AEs; ogółem u 39% chorych z AEs odnotowane objawy zdarzeń niepożądanych ustępowały samoistnie lub były kontrolowane w wyniku zastosowania prostych środków; większość AEs wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia, później częstość AEs uległa zmniejszeniu z uwagi na poprawę *adherence*;
- <sup>2</sup> w tym AST  $\uparrow$  i ALT  $\uparrow$  w  $\geq 3$ . stopniu ciężkości: po 1 (1,3%) chorym;
- <sup>3</sup> średni czas do wystąpienia utraty łaknienia (*anorexia*) wynosił 90 dni; większość przypadków tego AE miała łagodne nasilenie ( $\leq 2$ . stopień), przypadki 3. stopnia odnotowano u 2 (2,6%) chorych; zaznaczono również, że nie odnotowano istotnej zależności pomiędzy częstością występowania utraty łaknienia a wiekiem chorych w momencie wystąpienia IPF ( $p = 0,237$ ), ciężkością choroby wg kryteriów japońskich lub amerykańskich ( $p > 0,05$ ) czy dodatkowym stosowaniem steroidów/immunosupresantów ( $p = 0,488$ ); w większości przypadków (84% chorych) AE ustąpiło po zredukowaniu dawki pirfenidonu;
- <sup>4</sup> tylko fototoksyczność;
- <sup>5</sup> dane dotyczą zwiększania aktywności transaminaz, które u większości chorych ( $n = 11$ ) miało nasilenie łagodne ( $< 3 \times$  GGN); u 3 chorych obserwowano łagodne zwiększenie aktywności transaminaz występowało przed rozpoczęciem podawania pirfenidonu, które nie nasiliły się w trakcie leczenia (przypadki nie zostały uznane za związane z terapią);
- <sup>6</sup> u żadnego chorego nie stwierdzono wystąpienia reguły Hy's;
- <sup>7</sup> łącznie z utratą łaknienia.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła ogółem 57,1-85%. Zdarzeniami niepożądanymi, które obserwowano w co najmniej połowie analizowanych badań były: nudności (8,0-58,5%), biegunka (1,9-13%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2,7-22,4%), utrata apetytu (25,3-28,4%), utrata masy ciała (3,2-30%), zawroty głowy (2,1-8,1%), zmęczenie (9,5-54%), nadwrażliwość na światło (9,5-18,4%) oraz wysypka (2,5-10,3%). Z kolei u więcej niż 30% chorych z poszczególnych prób odnotowano nudności (33-58,5%, *Arai 2014*, *Bonella 2013* i *Loeh 2015*), zmęczenie (33% i 54%, odpowiednio *Loeh 2015* i *Oltmanns 2014*), utratę łaknienia (*anorexia*) (42,1%, *Okuda 2013*) oraz żołądkowo-jelitowe AEs (38% i 59%, odpowiednio *Bonella 2013* i *Oltmanns 2014*).

W badaniu *Chaudhuri 2014* podano także, że czas występowania zdarzeń niepożądanych wynosił średnio 8,1 (zakres: 1,5-34) tygodnia, a większość AEs (39%) ustąpiła samoistnie lub po zastosowaniu prostych środków. Ponadto 2 (9%) chorych zmarło na skutek pogorszenia AEs (nie sprecyzowano rodzaju AEs prowadzących do zgonu). W próbie *Oltmanns 2014* większość chorych (59%) doświadczyła więcej niż 1 kategorii AEs, które były przeważnie łagodne i możliwe do kontroli poprzez czasową redukcję dawki leku, podanie leków prokinetycznych, zastosowanie balsamów do skóry i wprowadzenie ścisłej obserwacji. Badacze stwierdzili, że częstość AEs była mniejsza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w porównaniu do reszty chorych (77% vs 91%).

Szczegółowe informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących w badaniu *Alhamad 2015* przedstawia poniższa tabela. Istotne statystycznie różnice wyróżniono pogrubioną czcionką.

*Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badanie Alhamad 2015.*

<i>Alhamad 2015</i>	PIR (N = 33)	Brak PIR (N = 25)	RR (95% CI)*; p
jakiegokolwiek AEs	28 (85%)	14 (56%)	<b>1,52 (1,04; 2,21), NNH = 4 (2; 18); 0,015</b>
zmęczenie	21 (64%)	13 (52%)	1,22 (0,78; 1,93); 0,298

<i>Alhamad 2015</i>	PIR (N = 33)	Brak PIR (N = 25)	RR (95% CI)*; p
utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> )	19 (57%)	10 (40%)	1,44 (0,82; 2,53); 0,147
refluks żołądkowy	8 (24%)	5 (20%)	1,21 (0,45; 3,26); 0,665
nudności	5 (15%)	4 (16%)	0,95 (0,28; 3,17); 0,969
utrata masy ciała	10 (30)	3 (12)	2,53 (0,78; 8,23); 0,086
reakcje skórne	6 (18%)	1 (4%)	4,55 (0,58; 35,39); 0,122
nadwrażliwość na światło	7 (21%)	0 (0%)	11,47 (0,69; 191,83)^; <b>0,015^</b>
biegunka	3 (9%)	0 (0%)	5,35 (0,29; 99,14); 0,248
zaburzenia czynności wątroby	1 (3%)	0 (0%)	2,29 (0,10; 54,05); 1,000
bezsenność	1 (3%)	0 (0%)	2,29 (0,10; 54,05); 1,000
ból brzucha	1 (3%)	0 (0%)	2,29 (0,10; 54,05); 1,000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rozbieżność w ocenie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami mogła wynikać z faktu zastosowania innej metody statystycznej przez autorów raportu i autorów badania.

Zdarzenia niepożądane były istotnie częstsze u chorych stosujących pirfenidon w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących takiej terapii, odpowiednio 85% vs 56%,  $p = 0,015$ . W przypadku większości poszczególnych AEs obserwowanych w próbie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami – w badaniu podano, że jedynie nadwrażliwość na światło występowała znamiennej częściej podczas leczenia pirfenidonom (21% vs 0%,  $p = 0,015$ ). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (odpowiednio 64% vs 52%), utrata łaknienia (57% vs 40%) oraz refluks żołądkowy (24% vs 20%).

### 1.6.5.2. Redukcja dawki pirfenidonu z powodu AEs

W badaniach *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014* i *Wijsenbeek 2015* przedstawiono informacje o odsetku chorych wymagających redukcji dawki pirfenidonu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – mieścił się on w przedziale 7,5-41,2%. Dane przedstawiono zbiorczo w tabeli poniżej.

Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z redukcją dawki pirfenidonu z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Punkt końcowy	<i>Arai 2014</i> (N = 41)	<i>Bonella 2013</i> (N = 45)	<i>Chaudhuri 2014</i> (N = 40)	<i>Wijsenbeek 2015</i> (N = 63)
Redukcja dawki pirfenidonu z powodu AEs	8 (19,5%*)	8 (18%); redukcja do 1602 mg/dzień	3 (7,5%*)	26* (41,2%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.6.5.3. Tymczasowe przerwanie leczenia z powodu AEs

Dane na temat tymczasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podano w 5 próbach: *Arai 2014*, *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*. W badaniu *Bonella 2013* informacje przedstawiono łącznie dla chorych przerywających terapię z powodu progresji choroby lub AEs – odsetek ten wyniósł 33% (15/45). W pozostałych próbach odsetek chorych przerywających czasowo leczenie mieścił się w zakresie 7,5-20%. W badaniu *Wijsenbeek 2015* podano jedynie, że tymczasowe przerwanie terapii zazwyczaj przedłużało się w czasie lub prowadziło do trwałego zakończenia leczenia (u 2 pacjentów, u których przerwano terapię na co najmniej 1 dzień po wystąpieniu AEs, możliwe było wznowienie wcześniejszego dawkowania). Szczegółowe informacje przedstawia poniższa tabela.

*Tabela 115. Liczba i odsetek chorych tymczasowo przerywających leczenie z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.*

Punkt końcowy	<i>Arai 2014</i> (N = 41)	<i>Bonella 2013</i> (N = 45)	<i>Chaudhuri 2014</i> (N = 40)	<i>Oltmanns 2014</i> (N = 61)
Tymczasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	6 (14,6%*)	15 (33%)^	3 (7,5%*)	12 (20%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ łącznie z powodu progresji choroby i AEs.

### 1.6.5.4. Zakończenie leczenia ogółem

Informacje o odsetku chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie pirfenidonem z jakiegokolwiek powodu przedstawiono w próbach *Arai 2014*, *Loeh 2015*, *Ogura 2015*, *Okuda 2013*, *Oltmanns 2014* i *Wijsenbeek 2015*. Dane pozyskane z badań zebrano w tabeli poniżej.

*Tabela 116. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.*

Punkt końcowy	<i>Arai 2014</i> (N = 41)	<i>Ogura 2015</i> (N = 1371)	<i>Okuda 2013</i> (N = 76)	<i>Oltmanns 2014</i> (N = 61)	<i>Loeh 2015</i> (N = 197)	<i>Wijsenbeek 2015</i> (N = 63)
Zakończenie leczenia ogółem	15 (34,1%)	668* (48,7%)**	26* (34,2%)	28 (46%*)^#	60* (30,5%)	12 (19,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* chorzy z IV stopniem ciężkości IPF charakteryzowali się istotnie większym odsetkiem zakończenia terapii niż pozostali pacjenci (60,2%,  $p < 0,001$ );

^ częstość nie różniła się między podgrupami chorych ze współwystępującą chorobą niedokrwienną serca, a pacjentami bez tego schorzenia (46% vs 46%);

# częstość zakończenia leczenia była taka sama w podgrupach chorych z lub bez choroby niedokrwiennej serca (46%), w tym poszczególne przyczyny przerwania terapii (poza AEs, które opisano osobno): progresja choroby (odpowiednio 4% vs 11%), zgon (15% vs 9%), inne (8% vs 6%).

Odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie pirfenidonem mieścił się w zakresie od 19,0% do 48,7%. Dodatkowo w badaniu *Chaudhuri 2014* podano, że w podgrupie pacjentów z wyjściowym

%DL<sub>CO</sub> < 35% prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia było mniejsze niż u pozostałych pacjentów (29% vs 71%).

#### 1.6.5.4.1. Zakończenie leczenia z powodu AEs

Częstość zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych została oceniona w większości badań, z wyjątkiem prób *Harari 2015* i *Iwasawa 2014*. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 117. Liczba i odsetek chorych kończących leczenie z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.

Punkt końcowy	<i>Arai 2014</i> (N = 41)	<i>Bonella 2013</i> (N = 45)	<i>Chaudhuri 2014</i> (N = 40)	<i>Ogura 2015</i> (N = 1371)	<i>Okuda 2013</i> (N = 76)	<i>Oltmanns 2014</i> (N = 61)	<i>Loeh 2015</i> (N = 197)	<i>Wijsenbeek 2015</i> (N = 63)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	6 (14,6%) <sup>^</sup>	6 (13%)	6 (15%) <sup>^^</sup>	333* (24,3%) <sup>**</sup>	14* (18,4%)	12 (20%) <sup>#</sup>	34* (17,3%)	12 (19,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* odsetek nie różnił się między poszczególnymi stopniami ciężkości IPF (22,9-26,7%);

<sup>^</sup> obejmowały: znaczące zmniejszenie masy ciała i/lub biegunka;

<sup>^^</sup> w ciągu pierwszych 6 miesięcy; w okresie następnych 10 miesięcy nie odnotowano nowych przypadków przerwania leczenia z powodu AEs (dzięki stosowaniu przez chorych ochrony przed słońcem i odpowiedniego przyjmowania leku (przed, w trakcie i po posiłku) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia AEs);

<sup>#</sup> częstość nie różniła się między podgrupami chorych ze współwystępującą chorobą niedokrwienną serca, a pacjentami bez tego schorzenia (19% vs 20%).

W większości badań bez grupy kontrolnej odsetek chorych kończących terapię z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 13-24,3%. W próbie *Loeh 2015* podano, że AEs powodujące przerwanie terapii obejmowały: reakcje skórne (6,09%), reakcje żołądkowo-jelitowe (8,62%), zwiększona aktywność  $\gamma$ -GTP (0,5%), przewlekłe zapalenie zatok (0,5%) i zmęczenie oraz zaburzenia snu (1,01%). Takie informacje sprecyzowano również w próbie *Wijsenbeek 2015*, gdzie zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: rozstrój żołądka (3,2%), nudności (7,9%), utrata apetytu/łaknienia (1,6%), wysypka (3,2%), poważna (*severe*) nadwrażliwość na światło (1,6%), świąd rozproszony (6,3%) oraz zmęczenie (3,2%) (u niektórych chorych wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane). Z kolei w badaniu *Arai 2014* były to znaczące zmniejszenie masy ciała i/lub biegunka. Ponadto autorzy badania *Oltmanns 2014* podali, iż nie stwierdzono istotnych różnic w częstości przerwania terapii z powodu AEs między pacjentami z chorobą niedokrwienną serca, a chorymi bez tej choroby. W próbie *Chaudhuri 2014* w podgrupie pacjentów z wyjściowym %DL<sub>CO</sub> < 35% zakończenie leczenia z powodu AEs było częstsze niż u reszty chorych (67% vs 33%).

W badaniu z grupą kontrolną *Alhamad 2015* podano jedynie, że w grupie PIR nie stwierdzono poważnych (*serious*) AEs wymagających przerwania (z powodu nieakceptowalnego bólu brzucha wyjściowo z analizy wykluczono 2 z 65 [3,1%] chorych).

### 1.6.5.5. Ciężkie (*serious*) AEs

W badaniu *Alhamad 2015* w grupie PIR nie stwierdzono ciężkich (*serious*) AEs wymagających przerwania leczenia. Autorzy próby *Bonella 2013* podali natomiast, że ciężkie zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii pirfenidonem obejmowały skórny zespół pseudo-Lyella oraz wysypkę związaną z reakcją anafilaktyczną.

Jedynie w próbie *Ogura 2015* częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych – najczęstszym była utrata apetytu (1,2%). Dane zbiorczo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; badanie *Ogura 2015*.

Rodzaj AEs	Liczba chorych	Częstość
utrata apetytu	16	1,2%
odma	8	0,6%
pogorszenie objawów IPF	8	0,6%
zapalenie płuc	6	0,4%
złe samopoczucie	5	0,4%
nieprawidłowa czynność wątroby	4	0,3%
nadwrażliwość na światło	4	0,3%
zgon o nieznanym przyczynie	4	0,3%
wymioty	3	0,2%
spadek liczby płytek krwi	3	0,2%

## 1.7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie dokumentów PSUR

W niniejszym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pirfenidonu, pochodzące z okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR, z ang. *periodic safety update report*).

Raporty obejmowały następujące okresy sprawozdawcze:

- 28.02.2011 r. – 31.08.2011 r.
- 01.09.2011 r. – 27.02.2012 r.
- 28.02.2012 r. – 31.08.2012 r.

W każdym z tych okresów przedstawiono działania niepożądane raportowane w praktyce klinicznej oraz w badaniach klinicznych, podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Uwzględniono podział działań niepożądanych na ciężkie i inne niż ciężkie oraz dodatkowo, w obrębie tych dwóch kategorii wyodrębniono działania niepożądane z uwzględnieniem informacji o wcześniejszym raportowaniu.

Łącznie w okresie 28.02.2011 r. – 31.08.2012 r. wśród chorych leczonych pirfenidonem zgłoszono 950 raportów. Wszystkie zgłoszenia były potwierdzone medycznie. Liczbę raportowanych działań niepożądanych w okresach objętych dokumentami PSUR w tabeli poniżej.

Tabela 119. Liczba raportowanych działań niepożądanych w okresach objętych dokumentami PSUR.

Okres sprawozdawczy	Ekspozycja na PIR [pacjento-lata]	Liczba medycznie potwierdzonych raportów	Liczba medycznie niepotwierdzonych raportów
28.02.2011 r. – 31.08.2011 r.	1111,16	376	
01.09.2011 r. – 27.02.2012 r.	1265,84	227	brak
28.02.2012 r. – 31.08.2012 r.	1969,93	347	

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w analizowanych okresach sprawozdawczych były zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego poszerzono analizę o informacje o działaniach niepożądanych za okres sprawozdawczy 02.2013 r. – 08.2013 r. (PSUR 4). Skumulowana ekspozycja na PIR została oszacowana na 10293 pacjento-lat. Odnotowano trzy przypadki odwracalnej zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, jednak uznano je za dopuszczalne. Dodatkowo, zaraportowano też jeden przypadek agranulocytozy. W konsekwencji, dodano agranulocytozę do części post-marketingowej dokumentu *Esbriet Company Core Data Sheet*.



W dokumencie EMA z 22 maja 2014 r. (*EMA 2014*) przedstawiono dane na temat profilu bezpieczeństwa pirfenidonu. Opisane w nim zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* (*Noble 2011*), scharakteryzowano w rozdziale 1.5. W dalszej części dokumentu EMA przedstawiono dane pochodzące z badań *post marketingowych*:

- Program Indywidualnego Leczenia Pacjentów (NPP, z ang. *Named Patient Program*) – 1800 osób;
- badanie *PASSPORT (PIPF-025)* (ocena profilu bezpieczeństwa) – 500 osób;
- program nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu (SMPS, z ang. *Post-Marketing Surveillance Program*) – 1400 osób.

W powyższych badaniach zgromadzono dane pochodzące od 3700 osób. Z uwzględnieniem pacjentów włączonych do badań klinicznych (1175 osób), łączna liczba osób eksponowanych na pirfenidon wyniosła 4875.

We wszystkich dotychczasowych dokumentach PSUR zgłoszono 2054 działania niepożądane. Częstość występowania agranulocytozy określono jako rzadką – mniej niż 1:1000 (~2 epizody/4875 osób). W badaniach *post-marketingowych* zaraportowano również 2 przypadki neutropenii i 5 przypadków obniżenia liczby leukocytów.

Podmiot odpowiedzialny dla leku Esbriet zgłosił także 2 przypadki reakcji anafilaktycznej. Pierwszy z nich dotyczył 55-letniej pacjentki, u której wystąpił dodatkowo obrzęk naczynioruchowy. Miesiąc po rozpoczęciu terapii PIR i 10 dni po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej pacjentka zmarła. Za przyczynę śmierci uznano ostre zaostrzenie IPF, jednak nie przeprowadzono sekcji zwłok ani biopsji płuc. Drugi przypadek dotyczył 69-letniego mężczyzny, który po przerwaniu leczenia PIR i hospitalizacji wrócił do zdrowia. W konsekwencji, wcześniejsze wystąpienie obrzęku naczynioruchowego zostało uznane jako przeciwwskazanie do stosowania PIR. Pozostałe działania niepożądane raportowane w badaniach *post-marketingowych* były rzadkie i miały łagodne nasilenie.

### **PASSPORT (PIPF-025)**

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie *post-marketingowe PASSPORT (PIPF-025)* miało na celu ocenę bezpieczeństwa leku Esbriet w długim horyzoncie czasowym (24 miesiące). Ostatnie dostępne wyniki dla tego badania pochodzą z raportu PSUR 6 dla leku Esbriet® i przedstawiają dane na dzień 12 grudnia 2013 r. Do badania włączonych zostało 530 pacjentów ze zdiagnozowanym IPF, trwającym średnio 1,8 lat przed rozpoczęciem terapii PIR. Na dzień 12 grudnia 2013 r. u 311 pacjentów (58,7%) zaobserwowano 820 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem PIR. Były to głównie zabu-



rzenia żołądkowo-jelitowe (30,4%), inne istotne klinicznie działania niepożądane (26,8%), nadwrażliwość na światło i wysypki skórne (19,1%) oraz zmęczenie (18,5%). Wyniki badania PIPF-025 zostały uwzględnione w raportach PSUR.

### PSUR 6

Szósty okresowy raport o bezpieczeństwie dla leku Esbriet obejmuje okres od 28 sierpnia 2013 r. do 27 lutego 2014 r. W tym okresie sprawozdawczym całkowita ekspozycja na PIR wynosiła 4103 pacjento-lat, natomiast ekspozycja od początku raportowania (28 lutego 2011 r.) wynosiła 13191 pacjento-lat. Liczbę raportowanych działań niepożądanych dla PSUR 6 i PSUR 1-6 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 120. Liczba raportowanych działań niepożądanych dla PSUR 6 i PSUR 1-6.

Okres sprawozdawczy	Ekspozycja na PIR [pacjento-lata]	Liczba działań niepożądanych
28.08.2013 r. – 27.02.2014 r. (PSUR 6)	4103	2505
28.02.2011 r. – 27.02.2014 r. (PSUR 1-6)	13191	5525

W okresie sprawozdawczym, który obejmuje PSUR 6 zgłoszono 2505 działań niepożądanych, natomiast od początku raportowania 5525. Odnotowano ponad 86% innych niż ciężkie AE (4762 z 5525).

W tabeli poniżej zestawiono liczbę raportowanych działań niepożądanych w okresie sprawozdawczym PSUR 6 i PSUR 1-6 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Tabela 121. Raportowane działania niepożądane w ramach PSUR 6 i PSUR 1-6.

Kategoria	PSUR 6			PSUR 1-6		
	ciężkie [n]	inne niż ciężkie [n]	razem [n]	ciężkie [n]	inne niż ciężkie [n]	razem [n]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27	579	606	78	1 266	1 344
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	16	255	271	41	695	736
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42	292	334	77	641	718
Zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	59	208	267	164	333	497
Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych	30	193	223	65	392	457
Zaburzenia w obrębie układu nerwowego	23	216	239	45	425	470
Zaburzenia metabolizmu	13	167	180	37	421	458

Kategoria	PSUR 6			PSUR 1-6		
	ciężkie [n]	inne niż ciężkie [n]	razem [n]	ciężkie [n]	inne niż ciężkie [n]	razem [n]
i odżywiania						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	36	55	91	90	102	192
Zaburzenia psychiatryczne	2	74	76	7	158	165
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	2	54	56	5	113	118
Zaburzenia w obrębie układu naczyniowego	4	24	28	16	56	72
Zaburzenia w obrębie wątroby i dróg żółciowych	8	6	14	26	19	45
Zaburzenia sercowe	12	9	21	38	23	61
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4	21	25	10	33	43
Choroby oczu	3	19	22	3	32	35
Zabiegi chirurgiczne	6	9	15	6	10	16
Zaburzenia w obrębie krwi i układu limfatycznego	3	2	5	10	7	17
Zaburzenia w obrębie układu immunologicznego	3	0	3	7	2	9
Zaburzenia w obrębie układu moczowego	4	8	12	8	16	24
Nowotwory łagodne	5	1	6	24	1	25
Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika	2	3	5	3	8	11
Zaburzenia funkcjonowania społecznego	0	4	4	1	5	6
Zaburzenia w obrębie układu endokrynologicznego	0	0	0	2	0	2
Zaburzenia w obrębie układu rozrodczego	0	2	2	0	4	4
<b>SUMA</b>	<b>304</b>	<b>2201</b>	<b>2505</b>	<b>763</b>	<b>4762</b>	<b>5525</b>

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, zarówno w okresie sprawozdawczym PSUR 6, jak i PSUR 1-6 raportowano niewiele działań niepożądanych o ciężkim nasileniu. Główne AEs dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

## 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Bezpieczeństwo stosowania produktu Esbriet oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięć lat, a niektórych przez okres do 10 lat.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których produkt Esbriet stosowano w dawce 2403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,4% w porównaniu z 12,2%), wysypka (26,2% w porównaniu z 7,7%), biegunka (18,8% w porównaniu z 14,4%), zmęczenie (18,5% w porównaniu z 10,4%), niestrawność (16,1% w porównaniu z 5,0%), jadłowstręt (11,4% w porównaniu z 3,5%), ból głowy (10,1% w porównaniu z 7,7%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (9,3% w porównaniu z 1,1%).

Ciężkie działania niepożądane w badaniach klinicznych były zgłaszane z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem Esbriet w dawce 2403 mg/dobę i u pacjentów otrzymujących placebo.

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane zgłaszane z częstością  $\geq 2\%$  wśród 623 pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w zalecanej dawce 2403 mg/dobę w trzech badaniach podstawowych fazy 3. Wymieniono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania [bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )], działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 122. Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości występowania u chorych otrzymujących pirfenidon w badaniach klinicznych (ChPL Esbriet 2015).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	▪ często:	infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	▪ rzadko:	agranulocytoza <sup>1</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	▪ niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	▪ bardzo często:	jadłowstręt
	▪ często:	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	▪ często:	bezsenna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	▪ bardzo często:	ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	▪ często:	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	▪ często:	duszność, kaszel, kaszel z odkrztuszaniem
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ bardzo często:	niestrawność, nudności, biegunka
	▪ często:	choroba refluksowa przełyku, wymioty, rozdęcie brzucha, dolegliwości, brzuszne, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, zaparcie, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	▪ często:	zwiększenie aktywności ALT; zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
	▪ rzadko:	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALT i AST <sup>1</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	▪ bardzo często:	reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka
	▪ często:	świąd, rumień, suchość skóry, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa, wysypka swędząca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	▪ często:	bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	▪ bardzo często:	zmęczenie
	▪ często:	osłabienie, nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	▪ często:	oparzenie słoneczne

1 wykryte dzięki monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### 1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu w populacji chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF, z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania pirfenidonu.

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących u chorych leczonych pirfenidonem należą nudności, wysypka, ból brzucha, zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunka, zmęczenie, ból głowy, dyspepsja, zawroty głowy, wymioty, utrata łaknienia (ang. *anorexia*), refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie zatok, bezsenność, zmniejszenie masy ciała i ból stawów. Podczas leczenia pirfenidonem może wystąpić podwyższona aktywności enzymów wątrobowych (ALT i AST > 3 razy górna granica normy) oraz zwiększone stężenie bilirubiny, dlatego konieczne jest monitorowanie wartości tych parametrów przed wdrożeniem leczenia i podczas jego trwania, a w razie konieczności redukcja dawki lub jego przerwanie. Modyfikacja leczenia może być także zastosowana w przypadku stwierdzenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy czy ból brzucha. Z uwagi na możliwe reakcje nadwrażliwości na światło (oparzenia) chorzy powinni również minimalizować ekspozycję na promienie słoneczne poprzez stosowanie kremów do opalania i odzieży ochronnej, a ponadto unikać lamp opalających i nie przyjmować leków towarzyszących powodujących nadwrażliwość na światło. Podano, że pirfenidonu nie należy stosować u pacjentów z poważnymi (*severe*) zaburzeniami wątroby lub schyłkową niewydolnością nerek, lub którzy wymagają dializ. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nudności i zawrotów głowy zalecono, aby lek przyjmować razem z posiłkami (FDA 2014). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Esbriet zamieszczonych w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia pirfenidonem były: nudności, wysypka, zmęczenie, biegunka, dyspepsja, utrata łaknienia (*anorexia*), ból głowy i reakcje nadwrażliwości na światło. Ponadto podkreślono, że pirfenidonu nie należy stosować równocześnie z fluwoksaminą (podawaną w leczeniu depresji i zachowań kompulsywnych), lek nie jest wskazany również u chorych z ciężkimi (*severe*) zaburzeniami wątroby lub nerek (EMA 2015). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 736 chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas terapii pirfenidonem (do sierpnia 2015 roku). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania (47% chorych), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (24%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (21%) (*EudraVigilance 2015*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 6 października 2015 roku.

## 1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących pirfenidonu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(pirfenidone OR Esbriet) AND (idiopathic pulmonary fibrosis OR IPF)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 6 października 2015 r. i otrzymano 19 trafień. Wśród znalezionych badań poszukiwano badań klinicznych z lub bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych z IPF. W przypadku badań z grupą kontrolną komparatorem dla pirfenidonu musiało być optymalne leczenie wspomagające lub placebo. Ostatecznie uwzględniono 6 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tych badań podano w tabeli poniżej.

Tabela 123. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02009293	Observational Study of the Effect of Pirfenidone on Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis	<b>Metodyka:</b> badanie kohortowe, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. <b>Cel:</b> ocena wpływu terapii pirfenidonem na nasilenie kaszlu i jakość życia chorych z IPF w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	<b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2013. <b>Zakończenie:</b> październik 2015 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 50. <b>Sponsor:</b> Erasmus Medical Center. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02136992	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial for Clinical Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis	<b>Metodyka:</b> badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem. <b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem u chorych z IPF.	<b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2011. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2013 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – czerwiec 2013). <b>Liczba uczestników:</b> 160. <b>Sponsor:</b> Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT00662038	An Open-Label Extension Study of the Long Term Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	<b>Metodyka:</b> badanie kohortowe III fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. <b>Cel:</b> ocena długoterminowej efektywności klinicznej pirfenidonu u chorych z IPF, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dotyczących tego leku.	<b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2008. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2015 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 3000. <b>Sponsor:</b> InterMune. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT00080223 <sup>^</sup>	An Open-Label, Phase 2 Study of the Safety of Oral Pirfenidone in Patients With Pulmonary Fibrosis/Idiopathic Pulmonary Fibrosis	<b>Metodyka:</b> badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia. <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu chorych z włóknieniem płuc lub idiopatycznymi włóknieniem płuc.	<b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2003. <b>Zakończenie:</b> kwiecień 2015 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 83. <b>Sponsor:</b> Genetech, Inc. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT02552849	Observational Study to Evaluate Disease Course and Outcomes in	<b>Metodyka:</b> badanie kohortowe (nieinterwencyjne), bez grupy kontrolnej i zaśle-	<b>Rozpoczęcie:</b> luty 2014. <b>Zakończenie:</b> czerwiec 2019

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Patients Treated With Esbriet (Pirfenidone) for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Canada	<p>pienia.</p> <p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej i przebiegu leczenia pirfenidonom (produkt Esbriet) u chorych z IPF, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>	<p>(data odjęcia danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 400.</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT02141087	A Treatment Protocol to Allow Patients in the US With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Access to Pirfenidone	<p><b>Metodyka:</b> badanie kohortowe, bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> terapia pirfenidonom u chorych z IPF, w ramach programu rozszerzonego dostępu do terapii (EAP, z ang. <i>expanded access program</i>) w Stanach Zjednoczonych</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> bd.</p> <p><b>Zakończenie:</b> bd.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> bd.</p> <p>Badanie posiada status zakończonego. Pirfenidon został dopuszczony do obrotu na terenie USA (data ostatniej weryfikacji danych: lipiec 2015)</p>

<sup>^</sup> badanie *PIPF-002*, którego uczestnicy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa terapii pirfenidonom przedstawionej w publikacji włączonej w niniejszym raporcie *Valeyre 2014*.



## 1.11. Wyniki

W wyniku wyszukiwania włączono 7 przeglądów systematycznych: *Aravena 2015, Covvey 2014, Jiang 2012, Kim 2015, Loveman 2015 (Loveman 2015, aktualizacja Loveman 2015a), Spagnolo 2010, Potts 2013*. Dodatkowo skrótowo opisano 10 opracowań wtórnych, które nie były bezpośrednio ukierunkowane na ocenę pirfenidonu lub innej terapii IPF, lub nie w pełni spełniały znamiona przeglądu systematycznego (wg kryteriów Cook'a): *Agarwal 2008, Behr 2013, Bouros 2005, Carter 2011, Cottin 2013, IQWiG 2011, O'Connell 2011, Raghu 2011, Raghu 2015, Ryerson 2012*. Wszystkie odnalezione badania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, włączano w nich badania pierwotne uwzględnione w niniejszej analizie, na podstawie których przedstawiono podobne do autorów raportu wnioskowanie o wyższości klinicznej pirfenidonu nad placebo w leczeniu chorych z IPF.

### Badania z randomizacją

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pirfenidonu w leczeniu chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF przeprowadzono na podstawie 5 wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *ASCEND (King 2014, doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a), CAPACITY 1, CAPACITY 2 (Noble 2011, doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011), SP2 (Azuma 2005) i SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)*. Włączone badania charakteryzowały się wysoką jakością (4-5 pkt. w skali Jadad). Większość badań przeprowadzono na populacjach o dużej liczebności (> 200 pacjentów), tylko jedno obejmowało 107 pacjentów (*SP2*). Okres obserwacji wynosił od 36 do 120 tygodni.

Metaanalizie poddano dane z badań *ASCEND, CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* prowadzone w populacji chorych rasy białej, które uznano za homogeniczne. W przypadku badań *SP2* i *SP3* przeprowadzono osobną metaanalizę, ze względu na istotne różnice w zakresie populacji chorych (rasa azjatycka), schematów leczenia i definicji punktów końcowych w stosunku do badań *ASCEND* i *CAPACITY*.

Dodatkowo włączono badanie *RECAP (Costabel 2014)* stanowiące otwartą wydłużoną fazę badań *CAPACITY* (a od 2014 r. również badania *ASCEND*), w którym oceniano 60-tygodniową terapię pirfenidonem w podgrupie 178/603 (30%) chorych otrzymujących placebo podczas badań RCT, oraz analizę *Valeyre 2013*, w której oceniano profil bezpieczeństwa pirfenidonu w łącznej populacji chorych z badań *CAPACITY, RECAP* i *PIPF-002* (nieopublikowane badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej) – średni okres leczenia 135,7 (SD: 74,3) tygodni, całkowity okres ekspozycji: 2059 pacjento-lat.

Skuteczność kliniczna

[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]

• [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Badania bez randomizacji

Informacje na temat efektywności praktycznej pirfenidonu u pacjentów z IPF odnaleziono w 11 badaniach bez randomizacji: 7 w populacji białej (*Alhamad 2015, Bonella 2013, Chaudhuri 2014, Harari 2015, Loeh 2015, Oltmanns 2014, Wijsenbeek 2015*) oraz 4 w populacji azjatyckiej (*Arai 2014, Iwasawa 2014, Ogura 2015, Okuda 2013*). Większość stanowiły retrospektywne badania bez grupy kontrolnej – jedynie badania *Arai 2014* i *Ogura 2015* miały prospektywny charakter, a w próbach *Alhamad 2015, Iwasawa 2014* i *Loeh 2015* wyróżniono grupę kontrolną (brak leczenia pirfenidonem). Ponieważ w badaniu *Loeh 2015* nie przeprowadzono formalnego porównania PIR vs brak PIR, wyniki tego badania opisano razem z wynikami badań bez grupy kontrolnej.

Większość badań bez grupy kontrolnej charakteryzowała się umiarkowaną jakością, uzyskując 5/8 punktów wg skali NICE, z wyjątkiem badania *Harari 2015* odznaczającego się wyższą jakością w tej skali (7/8 punktów). Dwa badania z grupą kontrolną charakteryzowały się dobrą jakością – *Alhamad 2015* i *Iwasawa 2014*, natomiast próba *Loeh 2015* została oceniona jako badanie umiarkowane (ocena wg skali NOS).

Celem większości analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. Tylko w próbie *Arai 2014* skupiono się na ocenie czynników predykcyjnych warunkujących odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii, zaś ocenę skuteczności przedstawiono marginalnie. Łącznie w analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej ocenie poddano 1827 chorych, a w próbach z grupą kontrolną 268 chorych w grupach pirfenidonu i 165 pacjentów w grupach bez pirfenidonu.

### Skuteczność kliniczna

W badaniach bez grupy kontrolnej odnotowano, że:

- **ryzyko zgonów** mieściło się w zakresie 9,5-30%, natomiast **zgonów związanych z IPF** w zakresie 2,6-27,5% (najniższa wartość dotyczyła próby *Okuda 2013*, w której autorzy podali jedynie informacje o zgonach z powodu ostrych zaostrzeń IPF);
- mediana **przeżycia całkowitego** wyniosła 3,8 lat (*Bonella 2013*);
- prawdopodobieństwa rocznego **przeżycia wolnego od progresji choroby** wyniosło 78% (*Wijssenbeek 2015*);
- pomimo liczbowego wydłużenia **dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu** po 6 miesiącach stosowania pirfenidonu, różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio 342 m vs 383 m,  $p = 0,143$  (*Okuda 2013*); wykazano natomiast istotny wpływ leku na ograniczenie redukcji zmniejszenia dystansu w 6MWT w okresie 1 roku leczenia w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem terapii w podgrupie chorych otrzymujących tlenoterapię, z chorobą w stadium II/III wg klasyfikacji GAP, odpowiednio średnia procentowa zmiana 7,9% vs -26,7%,  $p = 0,021$  (*Harari 2015*);
- nie stwierdzono istotnego polepszenia wyniku najniższej **saturacji krwi tlenem podczas 6MWT** po zastosowaniu pirfenidonu (86% vs 88%),  $p = 0,399$  (*Okuda 2013*);
- po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem **złagodzenie kaszlu** obserwowano u 14,8-28% chorych, natomiast **duszności** u 14,6-21,9% pacjentów, w zależności od badania;
- **częstość ostrych zaostrzeń IPF** wynosiła 5,3-22,2%, w zależności od badania i przyjętych kryteriów;
- ubytek wartości **FVC** uległ znamiennej redukcji po 6 miesiącach leczenia, zwłaszcza w podgrupie z ubytkiem FVC  $\geq 150$  ml w ciągu 6 miesięcy przed leczeniem ( $p < 0,001$ ) (*Okuda 2013*); odnotowane w badaniu *Chaudhuri 2014* zmniejszenie ubytku FVC w stosunku do okresu przed leczeniem (-0,197 p.p./miesiąc [SD: 0,766] vs -1,043 p.p./miesiąc [SD: 6,216]);
- średnia roczna zmiana należnej wartości **FVC** uległa poprawie, ze spadku o -7,0 p.p. przed leczeniem, do wzrostu o 2,7 p.p. po zastosowaniu pirfenidonu,  $p < 0,0001$  (*Loeh 2015*), ponad-

to u pacjentów z wcześniejszą progresją choroby po rozpoczęciu leczenia odnotowano poprawę FVC, rocznie średnio o 292 ml (SE: 185) ( $p < 0,0001$  vs zmiany przed terapią PIR), a w przypadku chorych z wcześniejszą stabilną chorobą wartości FVC utrzymywały się w trakcie stosowania pirfenidonu ( $p = 0,0715$  vs zmiany przed terapią PIR); w badaniu *Harari 2015* istotną statystycznie redukcję ubytku **%FVC** odnotowano wyłącznie w podgrupach chorych z  $\%FVC \leq 75\%$  lub z chorobą w stadium II/III wg klasyfikacji GAP, odpowiednio średnie procentowe zmiany po 1 roku terapii vs 1 roku przed rozpoczęciem terapii pirfenidonem  $0,0\%$  vs  $-12,7\%$ ,  $p = 0,006$  oraz  $-1,4\%$  vs  $-9,1\%$ ,  $p = 0,007$ ;

- w badaniu *Arai 2014* istotnie mniejszy ubytek **VC** po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem w porównaniu do okresu przed terapią wystąpił u pacjentów z chorobą w I i II stopniu ciężkości wg kryteriów japońskich ( $P_{aO_2} \geq 70$  Torr),  $p = 0,0039$ , w próbie *Bonella 2013* podobny wpływ odnotowano w podgrupie chorych z chorobą stabilną:  $-333$  ml (SD: 285) vs  $-81$  ml (SD: 26),  $p = 0,006$  – w badaniu tym podano także, że odsetek chorych z ubytkiem VC  $> 5\%$  uległ znacmiennemu zmniejszeniu po zastosowaniu pirfenidonu:  $78\%$  vs  $26\%$ ,  $p = 0,018$ ;
- po wprowadzeniu terapii pirfenidonem nastąpiło zatrzymanie spadku należnej wartości **TLC**: ze średniego rocznego ubytku przed leczeniem  $-5,3$  p.p. do  $1,8$  p.p.,  $p = 0,0015$  (*Loeh 2015*);
- ubytek należnej wartości **DL<sub>CO</sub>** uległ znamiennej redukcji w badaniu *Okuda 2013*, podobnie w próbie *Loeh 2015* średnia roczna zmiana należnej wartości DL<sub>CO</sub> zmniejszyła się istotnie z  $-37,0$  p.p. do  $-6,5$  p.p.,  $p < 0,0001$ ; w badaniach *Bonella 2013*, *Chaudhuri 2014* i *Ogura 2015* ubytki wartości tego parametru uległy zmniejszeniu, ale wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej;
- nastąpiła znamienna poprawa średniej rocznej zmiany **wskaźnika oksygenacji Horowitza** z  $-76,8\%$  do  $-5,4\%$ ,  $p < 0,0001$  (*Loeh 2015*);
- odsetek pacjentów uzyskujących **poprawę** wyniósł  $6,3-19,4\%$  (*Arai 2014*, *Ogura 2015* i *Wijssenbeek*), odsetek pacjentów z **chorobą stabilną** mieścił się w zakresie  $51,6-72,9\%$ , a **progresja choroby** wystąpiła u  $8,3-38\%$  pacjentów – w zależności od badania i przyjętych kryteriów;
- $86,9\%$  chorych, którzy wcześniej wykazywali progresję (ubytek FEV  $> 10\%$ /rok), po zastosowaniu pirfenidonu uzyskało **stabilizację choroby** (*Loeh 2015*, dla maksymalnego okresu obserwacji 2,5 roku po wdrożeniu leczenia).

Badania porównujące pirfenidon z leczeniem bez udziału pirfenidonu wskazują, że:

- odsetek pacjentów ze zmniejszeniem **dystansu pokonywanego w 6MWT** o  $\geq 30$  m był istotnie mniejszy (OR =  $0,132$  [95% CI:  $0,036; 0,488$ ],  $p = 0,001$ ), a odsetek chorych z brakiem

zmian tego parametru był znacznie większy podczas stosowania analizowanej terapii (OR = 4,545 [95% CI: 1,437; 14,378], p = 0,008) (*Alhamad 2015*);

- w badaniu *Iwasawa 2014* nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych z > 10% redukcją VC, natomiast średnia roczna zmiana należnej wartości VC była istotnie mniejsza w grupie pirfenidonu w porównaniu do grupy kontrolnej: -3,9 p.p. vs -9,9 p.p., p = 0,008;
- po roku terapii pirfenidonem prawdopodobieństwo wystąpienia **choroby stabilnej** jest istotnie, o 89% wyższe: RB = 1,89 (95% CI: 1,21; 2,97), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), zaś ryzyko **progresji** (zmiana wartości należnej VC  $\geq$  10%) znacznie, o 54% niższe niż w grupie kontrolnej: RR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,81), NNT = 3 (95% CI: 2; 8); obserwacje potwierdziła analiza odpowiedzi z wykorzystaniem zdjęć tomografii komputerowej (*Iwasawa 2014*);
- na podstawie oceny **obrazów HRCT** u chorych leczonych pirfenidonem nastąpił istotnie mniejszy ubytek obszarów prawidłowych (p = 0,007), znamienna redukcja zagęszczeń typu „matowej szyby” w porównaniu do ich zwiększenia w grupie kontrolnej (p = 0,047) oraz mniejszy przyrost włóknienia (p = 0,006) (*Iwasawa 2014*);
- w jednym badaniu *Alhamad 2015* (N = 52) nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości: zgonów, poszczególnych kategorii zmian nasilenia kaszlu, duszności lub zmęczenia (poprawa, brak zmian, pogorszenie), ostrych zaostrzeń IPF, poszczególnych kategorii zmian %FVC, %DL<sub>CO</sub> i Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>; nie stwierdzono także znamiennych różnic pomiędzy grupami pod względem zmian jakości życia wg skali SF-36.

### Bezpieczeństwo

Ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej wyniosła 57,1-85% (w okresie obserwacji około 11-19 miesięcy w zależności od próby). U powyżej 30% chorych z poszczególnych prób obserwowano: nudności (33-58,5%, *Arai 2014*, *Bonella 2013* i *Loeh 2015*), zmęczenie (33% i 54%, odpowiednio *Loeh 2015* i *Oltmanns 2014*), utratę łaknienia (*anorexia*) (42,1%, *Okuda 2013*) oraz objawy żołądkowo-jelitowe (38% i 59%, odpowiednio *Bonella 2013* i *Oltmanns 2014*).

W większości analizowanych badań zarówno odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki pirfenidonu, jak i tych, u których konieczne było tymczasowe przerwanie terapii z powodu AEs mieścił się w zakresie około 8-20%. Z powodu zdarzeń niepożądanych terapię przedwcześnie zakończyło od 13% do około 24% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane ogółem były w badaniu *Alhamad 2015* istotnie częstsze u chorych stosujących pirfenidon w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących tego leku, odpowiednio 85% vs 56%,



$p = 0,015$ . W przypadku większości poszczególnych AEs obserwowanych w próbie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami – jedynie nadwrażliwość na światło występowała znamienne częściej podczas leczenia pirfenidonem (21% vs 0%,  $p = 0,015$ ). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (odpowiednio 64% vs 52%,  $p = 0,298$ ), utrata łaknienia (*anorexia*) (57% vs 40%,  $p = 0,147$ ) oraz refluks żołądkowy (24% vs 20%,  $p = 0,665$ ). W próbie tej nie stwierdzono ciężkich (*serious*) AEs wymagających przerwania leczenia (w grupie pirfenidonu; odnośnie grupy kontrolnej nie podano takiej informacji) z kolei w badaniu *Ogura 2015* występowały one rzadko (najczęstszym była utrata apetytu, 1,2%).

Tabela 124. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pirfenidon vs placebo; populacja chorych rasy białej; badania ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Śmiertelność ogółem (w trakcie trwania badania) – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,52 (0,31; 0,87); p = 0,011</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność ogółem (w trakcie trwania badania) – okres obserwacji: 52-120 tygodni											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	HR = 0,69 (0,46; 1,05); p = 0,0789	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia) – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,45 (0,24; 0,83); p = 0,009</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność ogółem (w trakcie leczenia) – okres obserwacji: 52-120 tygodni											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,61 (0,37; 0,99); p = 0,0420</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie trwania badania) – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,35 (0,17; 0,72); p = 0,003</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie trwania badania) – okres obserwacji: 52-12 tygodni											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,55 (0,33; 0,93);</b>	nd.	⊕⊕⊕	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
<b>p = 0,0237</b>											
umiarkowana											
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia) – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,32 (0,14; 0,76); p = 0,006</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia) – okres obserwacji: 52-120 tygodni											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,47 (0,25; 0,87); p = 0,0132</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,62 (0,51; 0,75); p &lt; 0,001</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – okres obserwacji: 52-120 tygodni											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	<b>HR = 0,65 (0,55; 0,78); p &lt; 0,0001</b>	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o ≥ 50 m lub zgon – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	153/623 (24,6%) <sup>†</sup>	214/624 (34,3%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,72 (0,60; 0,85); p = 0,0002</b>	<b>NNT = 11 (7; 22)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o ≥ 50 m lub zgon – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	190/617 (30,8%) <sup>†</sup>	258/615 (42,0%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,73 (0,63; 0,85);</b>	<b>NNT = 9 (7; 18)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
<b>p = 0,0002</b>											
Zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	nd.	<b>WMD = -3,2 (-0,04; -6,36), p = 0,047</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	nd.	WMD = -2,57 (-6,46; 1,32), p = 0,1950	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wzrost nasilenia duszności o ≥ 20 punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	148/623 (23,8%) <sup>†</sup>	194/624 (31,1%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,76 (0,64; 0,92); p = 0,0036</b>	<b>NNT = 14 (9; 41)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wzrost nasilenia duszności o ≥ 20 punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	168/623 (27,0%) <sup>†</sup>	203/624 (32,5%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,83 (0,70; 0,98); p = 0,0316</b>	<b>NNT = 18 (10; 194)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Spadek FVC wyrażonej jako % wartości należnej o ≥ 10% lub zgon – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	92/623 (14,8%) <sup>†</sup>	164/624 (26,3%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,56 (0,45; 0,71); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNT = 9 (7; 15)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Spadek FVC wyrażonej jako % wartości należnej o ≥ 10% lub zgon – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	120/623 (19%) <sup>†</sup>	194/624 (31%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,62 (0,51; 0,76);</b>	<b>NNT = 9 (7; 15)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
<b>p &lt; 0,0001</b>											
Brak spadku %FVC – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	175/623 (28,1%)†	110/624 (17,6%)†	<b>RB = 1,73 (1,02; 2,93); p = 0,0426</b>	<b>NNT = 10 (7; 17)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Brak spadku %FVC – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	149/623 (23,9%)†	89/624 (14,3%)†	<b>RB = 1,67 (1,11; 2,51); p = 0,0145</b>	<b>NNT = 11 (7; 22)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezwzględna zmiana %FVC – okres obserwacji: 52 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	nd.	<b>WMD = 4,0; p &lt; 0,0001</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezwzględna zmiana %FVC – okres obserwacji: 72 tygodnie											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	345	347	nd.	WMD = 2,70 (-0,04; 5,44), p = 0,0533	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	623	624	RR = 1,011 (0,988; 1,026); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	168/623 (27,0%)†	178/624 (28,5%)†	RR = 0,95 (0,79; 1,13); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	91/623 (15%)†	60/624 (10%)†	<b>RR = 1,52 (1,12; 2,06); p = 0,0075</b>	<b>NNH = 21 (12; 73)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Nudności – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	225/623 (36%)†	97/624 (16%)†	<b>RR = 2,32 (1,88; 2,87); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 5 (4; 7)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wymioty – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	83/623 (13%)†	39/624 (6%)†	<b>RR = 2,13 (1,48; 3,07); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 15 (10; 27)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Dyspepsja – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	115/623 (18%)†	43/624 (7%)†	<b>RR = 2,68 (1,92; 3,74); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 9 (7; 13)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wysypka – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	189/623 (30%)†	64/624 (10%)†	<b>RR = 2,96 (2,28; 3,84); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 5 (5; 7)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> ) – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	81/623 (13%)†	31/624 (5%)†	<b>RR = 2,61 (1,76; 3,89); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNH = 13 (9; 21)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zawroty głowy – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	112/623 (18%)†	71/624 (11%)†	<b>RR = 1,54 (1,17; 2,02); p = 0,0021</b>	<b>NNH = 16 (10; 43)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Bezsenna – okres obserwacji: 52-72 tygodnie											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	65/623 (10%)†	41/624 (7%)†	<b>RR = 1,76 (1,19; 2,59); p = 0,0043</b>	<b>NNH = 23 (14; 69)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† n/N (%);

^ brak opisu sposobu podwójnego zaślepienia w badaniach *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*;

NS nieistotnie statystycznie;

nd. nie dotyczy.

Tabela 125. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pirfenidon vs placebo; populacja chorych rasy azjatyckiej; badania SP2 i SP3.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie wolne od progresji choroby – okres obserwacji: 52 tygodnie (SP3)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	108	104	<b>HR = 0,45 (0,11; 0,79), p = 0,028</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ostre zaostrzenie objawów IPF – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	6/180 (3%)†	10/139 (7%)	RR = 0,29 (0,01; 8,11),	NS	⊕⊕⊕	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
p = 0,4675											
umiarkowana											
Średni spadek VC – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	176	138	nd.	<b>WMD = 0,08 (0,03; 0,12), p = 0,0006</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Średni spadek TLC – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	171	134	nd.	WMD = 0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,1659	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Średni spadek DL <sub>CO</sub> [ml/min/mmHg] – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	168	133	nd.	WMD = 0,54 (-0,05; 1,13), p = 0,0743	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Średni spadek najniższej Sp <sub>O2</sub> podczas 6MET – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	171	135	nd.	WMD = 0,53 (-1,01; 2,07), p = 0,5001	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Średnia zmiana spoczynkowego Pa <sub>O2</sub> – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	170	138	nd.	WMD = 1,57 (-0,85; 3,99), p = 0,2042	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	181/182 (99%)†	138/143 (97%)†	RR = 1,05 (0,87; 1,27),	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna



Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PIR	PLC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
p = 0,5898											
Reakcja nadwrażliwości na światło – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	88/182 (48%)†	24/143 (17%)†	RR = 6,69 (0,31; 143,75), p = 0,2245	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Dolegliwości żołądkowe – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	25/182 (14%)†	3/143 (2%)†	<b>RR = 3,98 (1,38; 11,45), p = 0,0104</b>	<b>NNH = 12 (8; 28)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Utrata łaknienia – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	41/182 (23%)†	5/143 (3%)†	<b>RR = 5,79 (2,33; 14,35), p = 0,0002</b>	<b>NNH = 6 (5; 10)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zakażenie górnych dróg oddechowych – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	13/182 (7%)†	12/143 (8%)†	RR = 0,52 (0,03; 9,66), p = 0,6616	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zwiększona aktywność γ-GTP – okres obserwacji 36-52 tygodnie (SP2, SP3)											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	45/182 (25%)†	13/143 (9%)†	<b>RR = 2,69 (1,49; 4,85), p = 0,0010</b>	<b>NNH = 7 (5; 14)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† n/N (%);

^ brak opisu sposobu podwójnego zaślepienia w badaniu SP2;

NS nieistotne statystycznie;

nd. nie dotyczy.

## 1.12. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w związku z oceną zasadności refundowania produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon) w ramach programu lekowego u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej postacią idiopatycznego włóknienia płuc. Analizę poprzedzono przeglądem systematycznym baz informacji medycznej, w wyniku którego do analizy klinicznej włączono 18 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu, w tym: 5 badań RCT, 1 prospektywne badanie będące otwartą fazą wydłużoną 2 badań RCT, 11 badań bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez, oraz 1 publikację opisującą długoterminowe bezpieczeństwo pirfenidonu na podstawie połączonych danych z 3 badań RCT. Dodatkowo włączono 7 przeglądów systematycznych, które potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

Przeprowadzona ocena heterogeniczności włączonych do analizy badań RCT (*ASCEND* [King 2014], *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2* [Noble 2011], *SP2* [Azuma 2005], *SP3* [Taniguchi 2010]) wykazała rozbieżności nie tylko w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów, ale również w zakresie schematów dawkowania interwencji oraz definicji ocenianych punktów końcowych. Badania *SP2* i *SP3* przeprowadzone zostały z udziałem pacjentów rasy azjatyckiej, co stanowi istotną heterogeniczność w porównaniu do pozostałych badań (*ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*). Badanie *SP2* jako jedyne było badaniem II fazy.

W badaniach *SP2* i *SP3* pacjentom podawano PIR w dawce niższej niż w badaniach z udziałem populacji rasy białej (1800 mg/dobę vs 2403 mg/dobę), jednak trzeba zaznaczyć, że dawka 1800 mg/dobę dla rasy azjatyckiej odpowiada dawce 2403 mg na dobę dla rasy białej, na podstawie znormalizowanej masy ciała. Kolejna rozbieżność dotyczyła stosowania leczenia wspomagającego, które dozwolone było w badaniach *SP2* i *SP3* w postaci prednizonu, a w pozostałych badaniach tylko w wyjątkowych przypadkach określonych protokołem.

Definicje punktów końcowych w badaniach *SP2* i *SP3*, kryteria oceny ciężkości IPF i charakterystyki wyjściowe pacjentów były odmienne od pozostałych badań (*ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*), co stanowi istotne źródło heterogeniczności. Mając powyższe na względzie odstąpiono od metaanalizy wyników badań klinicznych *SP2* i *SP3* z wynikami pozostałych badań. Ilościową syntezę danych przeprowadzono zatem osobno w obrębie 2 grup badań – *ASCEND* i *CAPACITY* dotyczących chorych rasy białej i badań *SP2* i *SP3* przeprowadzonych w populacji chorych rasy azjatyckiej.

Metaanalizie poddano wyniki badań *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, w których okres obserwacji wynosił 72 tygodnie z wynikami badania *ASCEND*, w którym okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. W oparciu o materiały dostarczone przez Zamawiającego (dane nieopublikowane) przeprowadzono metaanalizę

uwzględniające taki sam okres obserwacji w przypadku wszystkich badań – 52 tygodnie, oraz dodatkowo długoterminową obserwację chorych z badań *CAPACITY* (> 72 do 120 tygodni). Metaanaliza badań *SP2* i *SP3* obejmowała okresy obserwacji wynoszące odpowiednio 36 i 52 tygodnie.

Badania *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* były głównymi próbami klinicznymi, na podstawie których Europejska Agencja Leków wydała pozwolenie na stosowanie pirfenidonu w dawce 2403 mg/dobę w terapii łagodnej do umiarkowanej postaci IPF, wskazując jednocześnie w raporcie oceniającym produkt leczniczy Esbriet na rozbieżności wyników obu badań (*EMA 2010*). Ostatecznie jednak po uwzględnieniu wyników azjatyckiego badania *SP3* lek uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu w Unii Europejskiej. Podobnie Amerykańska Agencja ds. Leków uznała dotychczasowe badania kliniczne za niewystarczające do wiarygodnej oceny efektywności klinicznej pirfenidonu w leczeniu IPF, co stanowiło podstawę do przeprowadzania trzeciego badania włączonego w raporcie – próby *ASCEND* (*InterMune 2014*).

Wspomniane rozbieżności pomiędzy wynikami badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* dotyczyły oceny zmian należnej FVC. W rozpatrywanym przypadku istotną statystycznie wyższość pirfenidonu nad placebo udało się wykazać jedynie w badaniu *CAPACITY 2*, w drugiej z prób, pomimo zbliżonego protokołu, różnice pomiędzy grupami po 72 tygodniach leczenia nie były znamienne. Powyższe mogło wynikać z faktu włączenia w badaniu *CAPACITY 1* większego odsetka chorych z krótkim okresem trwania choroby ( $\leq 1$  rok) oraz większego odsetka pacjentów z chorobą obturacyjną płuc w grupie kontrolnej – czynnikami związanymi ze zmianami natężonej pojemności życiowej płuc, które mogły ograniczyć redukcję wartości tego parametru w grupie kontrolnej. Inna rozbieżność wyników dotyczyła wpływu ocenianego leku na zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu – pod tym względem znamiennego w porównaniu do placebo efektu pirfenidonu nie wykazano w badaniu *CAPACITY 2*. Zaznaczyć jednak należy, że w przypadku obu punktów końcowych metaanalizy badań *CAPACITY* potwierdziły istotną wyższość pirfenidonu nad placebo.

Opublikowanie wyników badania *ASCEND* w maju 2014 r. potwierdziło skuteczność kliniczną pirfenidonu w większej populacji chorych z IPF i ostatecznie wpłynęło na zatwierdzenie leku również w Stanach Zjednoczonych (*Kim 2015*). Należy przy tym zaznaczyć, że oceniany lek stanowił także przedmiot oceny AOTMiT w warunkach polskich – w rekomendacji Prezes AOTMiT stwierdził, że dostępne badania nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści zdrowotne ze stosowania pirfenidonu i w związku, że trwają kolejne, większe wieloośrodkowe badania należy poczekać na ich wyniki celem potwierdzenia efektywności klinicznej pirfenidonu (*AOTMiT 79/2013*).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz (*ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść pirfenidonu względem placebo w przypadku większości raportowanych punktów końcowych. Znamienne różnice pomiędzy grupami wykazano zarówno dla istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak śmiertelność ogółem i śmiertelność związana z IPF (w trakcie leczenia [*on-treatment*] i podczas trwania badania [*overall*]), przeżycie wolne od progresji, wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon, jak i surogatów. Co więcej wyższość leku nad placebo wykazano także w przypadku oceny istotnych z punktu widzenia przeżycia chorych z IPF czynników rokowniczych – ubytku należnej FVC o  $\geq 10\%$  oraz zmniejszenia dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu o  $\geq 50$  m (*APD Aestimo 2015*). Przeprowadzone metaanalizy również i w tym zakresie potwierdziły istotne różnice pomiędzy grupami w częstości występowania zgonu lub zmian obu wymienionych parametrów. Pokreślić należy, że w przypadku analizy śmiertelności i przeżycia wolnego od progresji choroby, efekt terapii pirfenidonem w porównaniu do placebo utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji – po uwzględnieniu w metaanalizach danych z okresu ponad 72 do 120 tygodni z badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, różnice pomiędzy grupami w większości punktów końcowych były istotne statystycznie i wskazywały na większą skuteczność kliniczną leku.

Odnalezione w ramach wyszukiwania abstraktów doniesień konferencyjnych dowody wskazują na korzyść wynikającą z kontynuowania terapii pirfenidonem, pomimo hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (doniesienie *Nathan 2015a*) lub wystąpienia ubytku należnej FVC o  $\geq 10\%$  w okresie pierwszych 6 miesięcy (doniesienie *Nathan 2015*). Niemniej uwzględniając opinie polskich ekspertów klinicznych, która znajduje potwierdzenie również w zaleceniach ekspertów NICE (*NICE 2013*), terapia powinna być przerwana w sytuacji istotnego pogorszenia czynności płuc. W związku z tym faktem, w programie lekowym uwzględnione zostało kryterium zakończenia leczenia w momencie wystąpienia ubytku %FVC o  $\geq 10\%$  w ciągu 12 miesięcy (*APD Aestimo 2015*).

W badaniach RCT większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i rzadko prowadziła do przerwania leczenia – choć w tym zakresie różnice pomiędzy grupami wskazywały na istotnie większy odsetek przerwanych terapii w grupach pirfenidonu. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (PIR vs PLC) w odniesieniu do ryzyka występowania większości zdarzeń niepożądanych: biegunki, wzdęć, zaparc, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, świądu, bólu głowy, osłabienia, zmęczenia, bólu pleców i bólu stawów, a także większości zaburzeń laboratoryjnych. Należy podkreślić, że zastosowanie pirfenidonu nie miało również wpływu na wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Skutkowało natomiast znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia określonych zaburzeń żołądkowo-jelitowych,

zaburzeń odżywiania, wysypki, nadwrażliwości na światło, zawrotów głowy, uderzeń gorąca, bezsenności i zwiększonej aktywności ALT i/lub AST.

Wniosków o długoterminowej skuteczności klinicznej pirfenidonu dostarczają wyniki analizy przeprowadzonej w obrębie 345 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w dawce 2403 mg/dobę w trakcie badań CAPACITY i ich wydłużonej fazy – RECAP. Analiza ta reprezentuje jak dotąd najdłuższy okres obserwacji, wynoszący do 7 lat w przypadku powyższych pacjentów, i wskazuje na utrzymywanie się korzystnego wpływu terapii pirfenidonem na ograniczenie śmiertelności ogółem i ubytku %FVC u chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF. Ponadto w odniesieniu do wspomnianej wydłużonej fazy badań CAPACITY dostępne publikacje wskazują na skuteczność kliniczną pirfenidonu w przypadku chorych, którzy w ramach badań RCT nie otrzymywali leku, a placebo. Z kolei wyniki analizy *Valeyre 2014* wskazują, iż długoterminowe stosowanie pirfenidonu (o medianie 2,6 lat) nie powoduje znacznego zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych ponad to wynikające w sposób naturalny z dłuższej ekspozycji. Lek zachowuje akceptowalny profil bezpieczeństwa i w dłuższym okresie obserwacji ogółem wiąże się z występowaniem znanych zdarzeń niepożądanych, które raportowano w trakcie badań CAPACITY.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej pirfenidonu opisane powyżej zostały potwierdzone rezultatami badań bez grupy kontrolnej, w większości których pirfenidon wykazywał wpływ na zmniejszenie ubytku parametrów czynnościowych płuc, a także na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej na podstawie zmian tych parametrów. Stosowanie pirfenidonu skutkowało także ustabilizowaniem przebiegu choroby u większości pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią IPF, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali progresję objawów. Ponadto wykazano, że terapia tym lekiem w porównaniu do praktyki klinicznej bez udziału pirfenidonu istotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania choroby stabilnej i zmniejszała ryzyko progresji, a także znamienne ograniczała ryzyko zmniejszenia dystansu pokonywanego przez chorych w teście 6-minutowego marszu. W porównaniu do wyników badań z randomizacją, odsetki zgonów ogółem oraz zgonów związanych z IPF w większości prób obserwacyjnych były większe i mieściły się w zakresie odpowiednio 20-30% i 8-27,5%. Fakt ten może być spowodowany małą liczebnością populacji w większości badań bez randomizacji, natomiast w próbie bez randomizacji *Loeh 2015*, uwzględniającej około 197 chorych, częstość zgonów ogółem była zbliżona do obserwowanej w badaniach RCT. Co więcej autorzy badania *Oltmanns 2014* zaznaczyli, że śmiertelność obserwowana w trakcie leczenia (*on treatment*) była tylko minimalnie wyższa (11%) niż w próbach CAPACITY. Ogółem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pirfenidon odznaczał się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do tego, który stwierdzono w badaniach z randomizacją.

### 1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- z uwagi na istotną heterogeniczność włączonych badań RCT, przeprowadzono osobno metaanalizę badań dotyczących chorych rasy białej: *ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, którą uznano za główną w niniejszej analizie, oraz uzupełniającą metaanalizę badań azjatyckich: *SP2*, *SP3*; ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa poszerzono o wyniki wydłużonej fazy OLE badań *CAPACITY (RECAP)*, analizy łącznej badań *ASCEND*, *CAPACITY*, oraz o 9 badań obserwacyjnych dotyczących chorych rasy białej lub azjatyckiej;
- we wszystkich badaniach (RCT i obserwacyjnych) oceniano chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF, co w połowie prób wynikało wprost z zastosowanych kryteriów selekcji, oraz wtórnie ze średnich wyjściowych wartości %FVC i %DL<sub>CO</sub>; wnioskowanie to jest ograniczone dla azjatyckich badań *SP2*, *SP3* oraz *Arai 2014*, *Iwasawa 2014*, *Ogura 2015* i *Okuda 2014*, a także badań *Harari 2015* i *Loeh 2015* (populacja biała), w których przedstawiono wyłącznie charakterystyki opisowe dotyczące parametrów czynnościowych płuc, co utrudniło wiarygodną ocenę populacji tych badań; niemniej podane średnie (lub mediany i IQR w *Arai 2014*) wartości %VC/%FVC oraz %DL<sub>CO</sub> zawierały się w zakresie definiującym IPF w stopniu łagodnym do umiarkowanego w oparciu o kryteria stosowane u chorych rasy białej (%FVC ≥ 50-55%, %DL<sub>CO</sub> ≥ 35-40%; *Kolb 2014*), oraz dodatkowo były zbliżone do średnich w badaniach włączających chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF;
- przeprowadzone metaanalizy danych (*ASCEND*, *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*) dotyczyły okresu 52 tygodni obserwacji, przy czym w większości punktów końcowych konieczne było wykorzystanie nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zamawiającego; dodatkowo wykonano obliczenia uwzględniające 72-tygodniowy okres obserwacji oraz obserwację w okresie do 120 tygodni w badaniach *CAPACITY*, które dostarczają wnioski o długoterminowej skuteczności klinicznej pirfenidonu;
- w przypadku niektórych metaanaliz dostępne były jedynie dane łączne z badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, nie ogranicza to jednak wiarygodności wyniku, gdyż z uwagi na zastosowanie zbliżonego protokołu i liczne podobieństwa (m.in. takie same kryteria selekcji chorych), próby te charakteryzowały się minimalnym stopniem heterogeniczności;
- zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami uwzględnionymi w metaanalizie w definicji punktu końcowego dotyczącego %FVC, gdzie był on definiowany jako spadek %FVC o ≥ 10% lub zgon (*ASCEND*), lub szerzej jako spadek %FVC o ≥ 10%, zgon lub przeszczepienie płuc (*CAPACITY*); w świetle wysokiej homogeniczności powyższych badań różnice tą uznano za nieistotną w kontekście wpływu na wynik metaanalizy;

- w przypadku badań *CAPACITY* stwierdzono rozbieżności w zakresie oceny zmian FVC w trakcie leczenia – brak istotnego statystycznie efektu pirfenidonu w porównaniu do placebo w *CAPACITY 1*, znamienna różnica pomiędzy grupami na korzyść pirfenidonu w *CAPACITY 2*; fakt ten wynikał z różnic w charakterystykach pacjentów w grupach placebo obu badań, związanych ze zróżnicowanym obrazem klinicznym IPF, a analiza łączna badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* jednoznacznie wykazała wyższość leku nad komparatorem; wnioskowanie to wzmożono metaanalizą badań *ASCEND* i *CAPACITY*;
- sposób prezentacji danych na temat skuteczności, a także część definicji punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie) przyjęte w badaniach bez randomizacji były różne, co spowodowało konieczność przedstawienia wyników tych prób w sposób opisowy;
- badania bez randomizacji były w większości próbami retrospektywnymi przeprowadzonymi w pojedynczych ośrodkach, które z założenia cechuje gorsza wiarygodność; w większości badań włączano małą liczbę pacjentów (do 78 chorych), co mogło utrudnić wykazanie istotnego statystycznie efektu pirfenidonu; brak istotnej poprawy w parametrach oceniających czynność płuc mogły również powodować dodatkowe leki stosowane w niektórych badaniach (np. *Alhamad 2015*), które mogły zaburzać biodostępność i dystrybucję pirfenidonu.



### 1.14. Wnioski końcowe

Pirfenidon (Esbriet®), lek o działaniu antyfibrotycznym i przeciwzapalnym, dołączony do optymalnego leczenia wspomagającego u chorych na łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego zwłóknienia płuc, powoduje zmniejszenie śmiertelności ogółem i związanej z IPF, wydłużenie przeżycia bez progresji choroby, wydłużenie dystansu w 6MWT, zmniejszenie ryzyka skrócenia dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgonu, ryzyka ubytku należytnej wartości FVC o  $\geq 10\%$  lub zgonu oraz ryzyka wzrostu nasilenia duszności o  $\geq 20$  punktów wg UCSDQ lub zgonu, zmniejsza ubytek FVC oraz nasilenie duszności. Efektywność kliniczna pirfenidonu udowodniona została w wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

Pirfenidon charakteryzuje się relatywnie korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, który pozostaje akceptowalny również w dłuższym okresie leczenia. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych cechuje się łagodnym nasileniem.

Wnioski płynące z analizy badań RCT znajdują potwierdzenie w wynikach badań bez randomizacji, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej oraz badań wtórnych.

Mając na względzie przewlekły i stale postępujący charakter idiopatycznego włóknienia płuc oraz brak dostępnej skutecznej terapii w tej jednostce chorobowej, zastosowanie pirfenidonu w praktyce klinicznej wydaje się uzasadnione.



## 2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2015** Kaczor MP, Wójcik R, Kowal P, Homa M, Rolka M, Kaczyński Ł, Pisarczyk K. Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków, 2015.
- Agarwal 2008** Agarwal R, Surinder KJ. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. 2008;19:227-235.
- Alhamad 2015** Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. Ann Thorac Med. 2015;10(1):38-43.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 79/2013** Rekomendacja nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 63 szt. (1x21 i 1x42), Esbriet® (pirfenidone) 267 mg, kaps twarda, 252 szt. (4x63) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1).
- Arai 2014** Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Invest. 2014;52(2):136-143.
- Aravena 2015** Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0136160.
- Azuma 2005** Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S, Raghu G. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(9):1040-1047.
- Azuma 2011** Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respir Res. 2011;12.
- Behr 2013** Behr J. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(51-52):875-881.
- Berry 2015** Berry DA, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone Impact on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Bayesian Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:A4417.
- Berry 2015a** Berry DA, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone Impact on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Bayesian Analysis [poster P53]. ATS International Conference, 2015, 15-20 May, Denver, USA. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Bonella 2013** Bonella F, Wessendorf TE, Costabel U. [Clinical experience with pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(11):518-523.
- Bouros 2005** Bouros D, Antoniu KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2005;26:693-702.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Carter 2011** Carter NJ. Pirfenidone: in idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs. 2011;71(13):1721-1732.
- Chaudhuri 2014** Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2014;108(1):224-226.

- ChPL Esbriet 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet z dnia 2 czerwca 2015 r. Dokument dostępny on-line pod adresem: [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). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Costabel 2014** Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, Du Bois RM. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(3):198-205.
- Cottin 2013** Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):26-32.
- Cottin 2015** Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):58-64.
- Covvey 2014** Covvey JR, Mancl EE. Recent evidence for pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2014;48(12):1611-1619.
- Eakin 1998** Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a New Dyspnea Measure. The UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *Chest.* 1998;113:619-24.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Esbriet. CHMP assessment report. December 2010. Dokument dostępny on-line pod adresem: [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). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- EMA 2014** EMA, Esbriet: Assessment report, 22 May 2014. Dokument dostępny on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002154/WC500171257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002154/WC500171257.pdf). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Esbriet, pirfenidone. Dokument dostępny on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human\\_med\\_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- EudraVigilance 2015** Europejska baza danych o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępny on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>. Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- FDA 2014** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION – ESBRIET. Dokument dostępny on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022535s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022535s000lbl.pdf). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- Gahl 2002** 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.
- GRADE 2008** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Harari 2015** Harari S, Caminati A, Albera C, Vancheri C, Poletti V, Pesci A, Luppi F, Saltini C, Agostini C, Bargagli E, Sebastiani A, Sanduzzi A, Giunta V, Della Porta R, Bandelli GP, Puglisi S, Tomassetti S, Biffi A, Cerri S, Mari A, Cinetto F, Tirelli F, Farinelli G, Bocchino M, Specchia C, Confalonieri M. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: An Italian real life study. *Respir Med.* 2015;109(7):904-913.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.*

Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

- Homma 2015** Homma S, Sugino K, Sakamoto S. The usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respir. Investig.* 2015;53(1):7-12. doi:10.1016/j.resinv.2014.08.003.
- InterMune 2014** Pifrenidone Value Dossier. Chapter 4: Pifrenidone Clinical Overview, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- InterMune 2014a** Pifrenidone Value Dossier. Chapter 4: Appendices, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- IQWiG 2011** IQWiG. Pirfenidone - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011 (1).
- ISU 2014** Integrated safety update, Pirfenidone. InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- Iwasawa 2014** Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, Gotoh T, Morita S, Yazawa T, Inoue T. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):32-38.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jiang 2012** 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. *PLoS One.* 2012;7(10):e47024.
- Kim 2015** Kim ES, Keating GM. Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2015;75(2):219-230.
- King 2014** King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
- King 2014a** King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, et al. The ASCEND Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A6602.
- Kohlhaeufel 2014** Kohlhaeufel MJ, Ingerl H, Bachnik M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis—description of a German cohort [abstract no. P3749]. In: ERS international congress; 2014.
- Kolb 2014** Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur. Respir. Rev.* 2014;23(132):220-224. doi:10.1183/09059180.00002114.
- Koschel 2014** Koschel D, Cottin V, Sköld M, et al. Pirfenidone post-authorization safety registry (PASS-PORT)—interim analysis of IPF treatment [abstract no. 850348]. In: ERS international congress; 2014.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, et al. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;21(6):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100. PMID: 19621070.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):827-840.
- Loeh 2014** Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, et al. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in two independent European IPF cohorts [abstract no. 854923]. In: ERS international congress; 2014.

- Loeh 2015** Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, von der Beck D, Tello S, Cordani E, Rizza E, Barrocu L, Markart P, Seeger W, Guenther A, Albera C. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):110-113.
- Loveman 2015** Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, O'Neill KM, Singh S, Bausewein C, Wells A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(20).
- Loveman 2015a** Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:37.
- MacQuarrie 2014** MacQuarrie JL, Lebel F. Pirfenidone use in clinical practice: analysis of data from a Canadian patient support program for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRATION) [abstract no. A1428]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189 (Meeting abstracts).
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nathan 2014** Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): integrated analysis of data from 4 clinical trials [abstract no. A1422]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189 (Meeting abstracts).
- Nathan 2015** Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. Effect of Continued Treatment with Pirfenidone Following a Clinically Meaningful Decline in Percent Predicted Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A1016.
- Nathan 2015a** Nathan S, Albera C, Bradford W, et al. Benefit of continued pirfenidone treatment following hospitalisation within the first 6 months of therapy – Ad hoc analysis from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [OA4491]. ERS International Congress, 2015, 26-30 September, Amsterdam, Netherlands.
- Nathan 2015b** Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on treatment-emergent (TE) all-cause mortality (ACM) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Pooled data analysis from ASCEND and CAPACITY. ERS International Congress, 2015, 26-30 September, Amsterdam, Netherlands.
- NICE 2013** NICE technology appraisal guidance 282. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2013. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/guidance-pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- Nieto 2014** Nieto A, Valenzuela C, Rivera I, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (ipf): Spanish experience with the European named patient program (npp) and Spanish patient program (spp) [abstract no. A1418]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189 (Meeting abstracts).
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. War-

szawa 2011.

- Noble 2011** Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King Jr TE, Lancaster L, Sahn SA, Swarcberg J, Valeyre D, Du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769.
- Noble 2014** Noble PW, Albera CA, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational Phase 3 trials. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- Noble 2014a** Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. Late-breaking abstract: Pirfenidone (PFD) effect on morbidity and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur Respir J*. 2014;44(suppl\_58):P4501.
- NPL 2015** National Physical Laboratory. Pressure Units. Last Updated: 24 Mar 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.npl.co.uk/reference/faqs/pressure-units>. Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- O'Brien 2011** 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.
- O'Connell 2011** O'Connell OJ, Kennedy MP, Henry MT. Idiopathic pulmonary fibrosis: Treatment update. *Adv Ther*. 2011;28(11):986-999.
- Ogura 2015** Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2015;53(5):232-241.
- Okuda 2013** Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Respir Med*. 2013;107(9):1431-1437.
- Oltmanns 2014** Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, Trager A, Wenz H, Heussel CP, Schnabel PA, Puderbach M, Wiebel M, Ehlers-Tenenbaum S, Warth A, Herth FJ, Kreuter M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration*. 2014;88(3):199-207.
- Passport Study 2014** Passport Study. PASSPORT: post-authorisation safety study of Esbriet (pirfenidone): a prospective observational registry to evaluate long-term safety in a real-world setting. 2014. [www.passportstudy.com](http://www.passportstudy.com). Accessed 21 Aug 2014.
- Potts 2013** Potts J, Yogarathnam D. Pirfenidone: A novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):361-367.
- Raghu 2011** Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier J-F, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King Jr TE, Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
- Raghu 2015** Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ, Ats, Ers, Jrs. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(2):e3-e19.

- Ravaglia 2013** Ravaglia C, Gurioli C, Romagnoli M, et al. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: an Italian case series [abstract no. P3370]. *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl. 57):688s.
- Ryerson 2012** Ryerson CJ, Donesky DA, Pantilat SZ, Collard HR. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review (Structured abstract). *Journal of Pain and Symptom Management.* 2012;43(4):771-782.
- Sahn 2011** Sahn SA, Albera C, du Bois RM, Bradford WZ, et al. The Effect of Treatment With Pirfenidone On Progression-Free Survival In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Exploratory Analysis of Outcomes Using Novel Criteria For Disease Progression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A3810.
- Spagnolo 2010** Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD003134.
- Taniguchi 2010** Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-829.
- Taniguchi 2011** Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res.* 2011;12.
- Valeyre 2014** Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King Jr TE, Leff JA, Noble PW, Sahn SA, Du Bois RM. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2014;19(5):740-747.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 06.10.15 r.
- Wijsenbeek 2013** Wijsenbeek MS, Van Beek FT, Geel AL, et al. Pirfenidone in daily clinical use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Netherlands [abstract no. A4340]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187 (Meeting abstracts).
- Wijsenbeek 2015** Wijsenbeek MS, Grutters JC, Wuyts WA. Early Experience of Pirfenidone in Daily Clinical Practice in Belgium and The Netherlands: a Retrospective Cohort Analysis. *Adv Ther.* 2015;32(7):691-704.

# Załączniki

Rozdział

III



### 3.1. Informacje uzupełniające do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pirfenidonu

Tabela 126. Wyniki metaanaliz badań ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dotyczące skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014 i Noble 2014.

Źródło danych	Okres obserwacji	PIR		PLC		Wynik metaanalizy
		n/N	%	n/N	%	
<b>Zmniejszenie dystansu 6MWT o <math>\geq 50</math> m lub zgon [% chorych]</b>						
	52 tyg.	153/623	24,8	214/624	34,8	względna redukcja odsetka (95% CI): 28,7% (15,1%; 40,2%), $p < 0,001$
<b>Wzrost nasilenia duszności o <math>\geq 20</math> pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon [% chorych]</b>						
	52 tyg.	148/623	23,8	194/624	31,4	względna redukcja odsetka (95% CI): 23,7% (8,4%; 36,4%), $p = 0,047$
InterMune 2014, Noble 2014	<b>Spadek %FVC o <math>\geq 10\%</math> lub zgon [% chorych]</b>					
	52 tyg.	92/623	14,8	164/624	26,3	względna redukcja odsetka (95% CI): 43,8% (29,3%; 55,4%), $p < 0,0001$
	<b>Brak spadku %FVC [% chorych]</b>					
	52 tyg.	bd./623	bd.	bd./624	bd.	względne zwiększenie odsetka (95% CI): 59,3% (29,0%; 96,8%), $p < 0,001$
<b>Średni spadek FVC [ml]</b>						
	52 tyg.	N = 623		N = 624		bezwzględna różnica [ml]: 148, $p < 0,001$ ; względna różnica [%]: 40,7%

Tabela 127. Wyniki łącznej analizy badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dotyczące skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; publikacja Noble 2011.

Źródło danych	Okres obserwacji	PIR		PLC		CAPACITY 1, CAPACITY 2
		n/N	%	n/N	%	
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>						
	120 tyg.	N = 345		N = 347		HR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), $p = 0,025$
<b>Zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]</b>						
Noble 2011	72 tyg.	N = 345		N = 347		bezwzględna różnica zmian (95% CI): 24,0 (4,3; 43,7), $p = 0,0009$ ; względna różnica zmian: 31,2%
	<b>Zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ [pkt.]</b>					
	72 tyg.	N = 345		N = 347		bezwzględna różnica zmian (95% CI): -2,5 (-6,4; 1,4), $p = 0,405$
<b>Czas do pogorszenia objawów IPF</b>						
	72 tyg.	N = 345		N = 347		HR = 0,78 (0,54; 1,14), $p = 0,201$



Źródło danych	Okres obserwacji	PIR		PLC		CAPACITY 1, CAPACITY 2
		n/N	%	n/N	%	
<b>Spadek %FVC o <math>\geq</math> 10% lub zgon [% chorych]</b>						
	72 tyg.	74/345	21	106/347	31	bezwzględna różnica odsetków [95% CI] [p.p.]: -9,1 (95% CI: -13,9; -4,3) <sup>^</sup> , p = 0,003
<b>Bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> [p.p.]</b>						
	72 tyg.	N = 345		N = 347		bezwzględna różnica zmian (95% CI): 0,7 (-1,1; 2,5), p = 0,301
<b>Bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MWT [p.p.]</b>						
	72 tyg.	N = 345		N = 347		bezwzględna różnica zmian (95% CI): 0,1 (-0,7; 0,9), p = 0,261

<sup>^</sup> celem przedstawienia porównania PIR vs PLC wartości podane w publikacji *Noble 2011* pomnożono przez -1.

**Tabela 128. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia w badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2; publikacja Noble 2011.**

Ciężkie ( <i>serious</i> ) TEAE <sup>^</sup>	Okres obserwacji	CAPACITY 2 ( <i>Noble 2011</i> ) <sup>#</sup>		CAPACITY 1 ( <i>Noble 2011</i> ) <sup>#</sup>	
		PIR (N = 174) <sup>§</sup>	PLC (N = 174)	PIR (N = 171)	PLC (N = 173)
n (%)					
Pogorszenie objawów IPF	72 tyg.	13 (7,5)	14 (8,0)	13 (7,6)	17 (9,8)
Zapalenie płuc	72 tyg.	4 (2,3)	6 (3,4)	7 (4,1)	7 (4,0)
Niewydolność oddechowa	72 tyg.	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (2,3)	6 (3,5)
Zapalenie oskrzeli	72 tyg.	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0)	5 (2,9)
Płatowe zapalenie płuc	72 tyg.	2 (1,1)	2 (1,1)	bd.	bd.
Zawał serca	72 tyg.	0 (0)	4 (2,3)	bd.	bd.
Ostra niewydolność oddechowa	72 tyg.	2 (1,1)	3 (1,7)	2 (1,2)	3 (1,7)
Dusznicza bolesna	72 tyg.	2 (1,1)	1 (0,6)	bd.	bd.
Migotanie przedsionków	72 tyg.	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
Choroba wieńcowa	72 tyg.	0 (0)	2 (1,1)	6 (3,5)	0 (0)
Odma płucna	72 tyg.	3 (1,7)	0 (0)	bd.	bd.
Zatorowość płucna	72 tyg.	1 (0,6)	1 (0,6)	bd.	bd.
Omdlenie	72 tyg.	3 (1,7)	1 (0,6)	bd.	bd.
Duszność	72 tyg.	0 (0)	3 (1,7)	bd.	bd.
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	72 tyg.	2 (1,1)	2 (1,1)	bd.	bd.
Rak prostaty <sup>§§</sup>	72 tyg.	0 (0)	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0)
Tętniak aorty	72 tyg.	2 (1,1)	0 (0)	bd.	bd.

Ciężkie ( <i>serious</i> ) TEAE <sup>^</sup>	Okres obserwacji	CAPACITY 2 ( <i>Noble 2011</i> ) <sup>#</sup>		CAPACITY 1 ( <i>Noble 2011</i> ) <sup>#</sup>	
		PIR (N = 174) <sup>§</sup>	PLC (N = 174)	PIR (N = 171)	PLC (N = 173)
n (%)					
Ból w klatce piersiowej	72 tyg.	3 (1,7)	0 (0)	bd.	bd.
Niedotlenienie	72 tyg.	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,2)
Ostra niewydolność nerek	72 tyg.	1 (0,6)	0 (0)	2 (1,2) <sup>‡</sup>	2 (1,2) <sup>‡</sup>
Rak pęcherza	72 tyg.	2 (1,1)	0 (0)	bd.	bd.
Refluks żołądkowo-jelitowy	72 tyg.	2 (1,1)	0 (0)	bd.	bd.
Zapaść	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	1 (0,6)
Niedociśnienie	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	1 (0,6)
Nadciśnienie tętnicze	72 tyg.	bd.	bd.	0 (0)	2 (1,2)
Zapalenie jelita grubego	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Złamanie biodra	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Wysunięcie krążka międzykręgowego	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Nieprawidłowa czynność wątroby	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Kamica nerkowa	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Zespół chorego węzła zatokowego	72 tyg.	bd.	bd.	2 (1,2)	0 (0)
Rak komórek przejściowych (ang. <i>transitional cell carcinoma</i> )	72 tyg.	bd.	bd.	0 (0)	2 (1,2)

<sup>^</sup> występujące u  $\geq 2$  pacjentów w którejkolwiek grupie;

<sup>#</sup> dane przedstawiono w suplemencie publikacji Noble 2011;

<sup>§</sup> przedstawiono dane dotyczące grupy z dawką pirfenidonu 2403 mg/dobę; w raporcie nie uwzględniono grupy z dawką 1197 mg/dobę, ze względu na dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL;

<sup>§§</sup> na podstawie odsetka mężczyzn biorących udział w badaniu;

<sup>‡</sup> dane dotyczą niewydolności nerek.

Tabela 129. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia łącznie w badaniach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2; materiały dostarczone przez Zamawiającego: Noble 2014.

TEAE	Okres obserwacji	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	
		PIR (N = 623)	PLC (N = 624)
n* (%)			
Ogółem	52 tyg.	615 (98,7)	602 (96,5)
TEAEs 3. stopnia	52 tyg.	153 (24,6)	150 (24,0)
TEAEs 4. stopnia	52 tyg.	22 (3,5)	34 (5,4)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) TEAEs	52 tyg.	128 (20,5)	139 (22,3)
Zgony podczas trwania leczenia <sup>^</sup>	52 tyg.	14 (2,2)	32 (5,1)

TEAE	Okres obserwacji	ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2	
		PIR (N = 623) n* (%)	PLC (N = 624)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	52 tyg.	74 (11,9)	54 (8,7)
<b>TEAEs występujące u ≥ 10% w którejkolwiek z grup pirfenidonu (dawka 2403 mg/dobę) lub placebo</b>			
Nudności	52 tyg.	221 (35,5)	94 (15,1)
Kaszel	52 tyg.	144 (23,1)	150 (24,0)
Biegunka	52 tyg.	153 (24,6)	117 (18,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	52 tyg.	141 (22,6)	126 (20,2)
Zmęczenie	52 tyg.	143 (23,0)	105 (16,8)
Ból głowy	52 tyg.	128 (20,5)	113 (18,1)
Wysypka	52 tyg.	182 (29,2)	56 (9,0)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	52 tyg.	94 (15,1)	99 (15,9)
Duszność	52 tyg.	82 (13,2)	100 (16,0)
Zawroty głowy	52 tyg.	104 (16,7)	63 (10,1)
Dyspepsja	52 tyg.	111 (17,8)	42 (6,7)
Zapalenie oskrzeli	52 tyg.	69 (11,1)	82 (13,1)
Pogorszenie objawów IPF	52 tyg.	53 (8,5)	90 (14,4)
Wymioty	52 tyg.	79 (12,7)	38 (6,1)
Utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> )	52 tyg.	77 (12,4)	27 (4,3)
Refluks żołądkowo-przełykowy	52 tyg.	64 (10,3)	35 (5,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odnotowane w okresie od rozpoczęcia badania do 28 dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 130. Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia w badaniach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 (nieuwzględnione w publikacjach źródłowych); materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014.

TEAE <sup>#</sup>	Okres obserwacji	ASCEND, CAPACITY <sup>^</sup>		
		PIR (N = 623) <sup>^</sup> n (%) <sup>§</sup>	PLC (N = 624) <sup>§</sup> n (%) <sup>§</sup>	Wynik metaanalizy RR (95% CI) <sup>*§§</sup>
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>				
Ból w nadbrzuszu	52-72 tyg.	45 (7,2)	34 (5,4)	1,33 (0,86; 2,04), p = 0,1996
Wiatry (ang. <i>flatulence</i> )	52-72 tyg.	34 (5,5)	36 (5,8)	0,95 (0,60; 1,49), p = 0,8120

TEAE <sup>#</sup>	Okres obserwacji	ASCEND, CAPACITY <sup>^</sup>		Wynik metaanalizy RR (95% CI) <sup>*\$\$</sup>
		PIR (N = 623) <sup>^</sup> n (%) <sup>§</sup>	PLC (N = 624) <sup>§</sup> n (%) <sup>§</sup>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	52-72 tyg.	32 (5,1)	25 (4,0)	1,28 (0,77; 2,14), p = 0,3400
Obrzęk obwodowy	52-72 tyg.	30 (4,8)	55 (8,8)	<b>0,55 (0,36; 0,84), NNH = 26 (15; 83), p = 0,0060</b>
Gorączka	52-72 tyg.	25 (4,0)	37 (5,9)	0,62 (0,23; 1,63), p = 0,3299
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Zapalenie zatok	52-72 tyg.	68 (10,9)	64 (10,3)	1,07 (0,77; 1,47), p = 0,7001
Grypa	52-72 tyg.	41 (6,6)	38 (6,1)	1,08 (0,71; 1,66), p = 0,7181
Zapalenie płuc	52-72 tyg.	37 (5,9)	43 (6,9)	0,86 (0,56; 1,32), p = 0,4892
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	52-72 tyg.	29 (4,7)	17 (2,7)	1,71 (0,95; 3,08), p = 0,0732
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	52-72 tyg.	23 (3,7)	36 (5,8)	0,64 (0,38; 1,07), p = 0,0863
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Ból kończyn	52-72 tyg.	43 (6,9)	47 (7,5)	0,92 (0,62; 1,37), p = 0,6706
Ból mięśni	52-72 tyg.	25 (4,0)	28 (4,5)	0,90 (0,53; 1,52), p = 0,6808
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Zaburzenia smaku	52-72 tyg.	36 (5,8)	14 (2,2)	<b>2,57 (1,40; 4,70), NNH = 29 (18; 73), p = 0,0022</b>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Depresja	52-72 tyg.	30 (4,8)	34 (5,4)	0,88 (0,55; 1,43), p = 0,6147
<b>Zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Kaszel z odkrztuszaniem	52-72 tyg.	33 (5,3)	35 (5,6)	0,95 (0,60; 1,50), p = 0,8114
Przekrwienie błony śluzowej nosa	52-72 tyg.	30 (4,8)	35 (5,6)	0,86 (0,54; 1,38), p = 0,5321
Wydzielina śluzowa w jamie nosowej gardła	52-72 tyg.	18 (2,9)	28 (4,5)	0,64 (0,36; 1,15), p = 0,1386

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# występujące u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek grupie;

<sup>^</sup> w badaniu CAPACITY 2 uwzględniono wyłącznie dane dla grupy pirfenidonu stosowanego w dawce 2403 mg/dobę;

<sup>§</sup> w tabeli przedstawiono dane dla łącznej populacji chorych z badań ASCEND i CAPACITY, w celu zachowania przejrzystości wyników;

natomiast, aby zachować poprawność obliczeń we wszystkich metaanalizach uwzględniano dane osobno z badań ASCEND i CAPACITY;

<sup>\$\$</sup> metaanalizę ryzyka wystąpienia gorączki wykonano modelem efektów losowych (p < 0,10 dla oceny heterogeniczności danych); w pozostałych metaanalizach zastosowano model efektów stałych.

## 3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 3.2.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 131. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

**Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).**

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

**Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:**

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

**Punkty można odjąć, gdy:**

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 3.2.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 132. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

**Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)**

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 3.2.3. Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania

dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz Tabela 133 i Tabela 134) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 133. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

#### Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
  - w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
  - dobrani w inny sposób
  - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - ustrukturyzowany wywiad\*
  - spontaniczne raportowanie
  - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - tak\*
  - nie

#### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
  - łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
  - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
  - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - tak\*
  - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - nie podano

Tabela 134. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
  - tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
  - seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
  - możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
  - Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
  - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
  - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - brak opisu
3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
  - brak choroby w wywiadzie\*
  - brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
  - ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
  - tak\*
  - nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
  - opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**3.2.4. Kwestionariusz UCSDQ**

Kwestionariusz UCSDQ (ang. *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*) służy do oceny nasilenia duszności i jej wpływu na jakość życia. Zawiera 21 pytań dotyczących występowania duszności podczas aktywności i 3 pytań dotyczących wpływu duszności na funkcjonowanie. Na każde z pytań chory odpowiada w skali od 0 do 5, gdzie 0 odpowiada sytuacji kiedy czynność jest wykonywana bez uczucia duszności, a 5 odpowiada sytuacji, w której duszność jest na tyle nasiloną, że wykonanie czynności jest niemożliwe. W przypadku kiedy przedstawiona czynność nie jest wykonywana przez chorego należy przyporządkować jej jak najwyższą przypuszczalną notę. Odpowiedzi

powinny dotyczyć aktywności podejmowanych w okresie przeciętnych dni w ostatnim tygodniu. Chory jest proszony o przyporządkowanie odpowiednich ocen w odniesieniu do wszystkich przedstawionych aktywności (Eakin 1998).

Chory ocenia w skali od 0 do 5 duszność w następujących sytuacjach:

- |  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| 1. spoczynek;  | 8. szczotkowanie zębów;                    | 15. ścielenie łóżka;     |
| 2. chodzenie we własnym tempie;                              | 9. golenie się i/lub szczotkowanie włosów; | 16. robienie zakupów;    |
| 3. chodzenie w tempie innych osób, będących w wieku chorego; | 10. kąpiel/prysznic;                       | 17. robienie prania;     |
| 4. wychodzenie pod górę;                                     | 11. ubieranie się;                         | 18. mycie samochodu;     |
| 5. chodzenie po schodach;                                    | 12. podnoszenie się i prostowanie;         | 19. koszenie trawnika;   |
| 6. jedzenie;   | 13. przygotowywanie posiłków;              | 20. podlewanie trawnika; |
| 7. wstawanie z krzesła;                                      | 14. zamiatanie/odkurzanie;                 | 21. aktywność seksualna. |

Jak bardzo ogranicza to Twoje codzienne funkcjonowanie? (ocena w skali od 0 do 5):

1. skrócenie oddechu;
2. obawa przed przeforsowaniem się;
3. obawa przed wystąpieniem duszności.

### 3.2.5. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanych sposobów oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (Lillegraven 2007). Zmiana w kierunku **wyższych** wartości oznacza **poprawę** samooceny jakości życia.



### 3.2.6. Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a służą ocenie jakości przeglądów systematycznych w skali 5-punktowej (Cook 1997). Opracowanie uznawane jest za przegląd systematyczny, jeżeli spełnia 4 spośród 5 kryteriów oceny. Charakterystykę kryteriów zawiera tabela poniżej.

Tabela 135. Kryteria Cook'a dla oceny jakości przeglądów systematycznych.

Kryterium oceny	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

### 3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

#### Badania RCT

<b>Azuma 2005 (SP2)</b>	Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S, Raghu G. 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 (do SP3)</b>	Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T. 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.
<b>Berry 2015 (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Berry DA, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone Impact on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Bayesian Analysis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191:A4417.
<b>Costabel 2014 (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, Du Bois RM. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.</i> 2014;31(3):198-205.
<b>King 2014 (ASCEND)</b>	King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New Engl J Med.</i> 2014;370(22):2083-2092.
<b>King 2014a (do ASCEND)</b>	King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, et al. The ASCEND Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2014;189:A6602.
<b>Nathan 2015 (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. Effect of Continued Treatment with Pirfenidone Following a Clinically Meaningful Decline in Percent Predicted Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191:A1016.
<b>Nathan 2015a (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Nathan S, Albera C, Bradford W, et al. Benefit of continued pirfenidone treatment following hospitalisation within the first 6 months of therapy – Ad hoc analysis from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [OA4491]. ERS International Congress, 2015, 26-30 September, Amsterdam, Netherlands.
<b>Nathan 2015b (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on treatment-emergent (TE) all-cause mortality (ACM) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Pooled data analysis from ASCEND and CAPACITY. ERS International Congress, 2015, 26-30 September, Amsterdam, Netherlands.
<b>Noble 2014a (do ASCEND, CAPACITY)</b>	Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. Late-breaking abstract: Pirfenidone (PFD) effect on morbidity and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). <i>Eur Respir J.</i> 2014;44(suppl_58):P4501.
<b>Noble 2011 (CAPACITY 1, CAPACITY 2)</b>	Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King Jr TE, Lancaster L, Sahn SA, Swartzberg J, Valeyre D, Du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. <i>Lancet.</i> 2011;377(9779):1760-1769.
<b>Sahn 2011 (do CAPACITY)</b>	Sahn SA, Albera C, du Bois RM, Bradford WZ, et al. The Effect of Treatment With Pirfenidone On Progression-Free Survival In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Exploratory Analysis of Outcomes Using Novel Criteria For Disease Progression. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011;183:A3810.
<b>Taniguchi 2010 (SP3)</b>	Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J.</i> 2010;35(4):821-829.
<b>Taniguchi 2011 (do SP3)</b>	Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of the pirfenidone trial. <i>Respir Res.</i> 2011;12.
<b>Valeyre 2014</b>	Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King Jr TE, Leff JA, Noble PW, Sahn SA, Du Bois RM. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respirology.</i> 2014;19(5):740-747.

### Badania bez randomizacji

<b>Alhamad 2015</b>	Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. <i>Ann Thorac Med.</i> 2015;10(1):38-43.
<b>Arai 2014</b>	Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Invest.</i> 2014;52(2):136-143.
<b>Bonella 2013</b>	Bonella F, Wessendorf TE, Costabel U. [Clinical experience with pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. <i>Dtsch Med Wochenschr.</i> 2013;138(11):518-523.
<b>Chaudhuri 2014</b>	Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Med.</i> 2014;108(1):224-226.
<b>Harari 2015</b>	Harari S, Caminati A, Albera C, Vancheri C, Poletti V, Pesci A, Luppi F, Saltini C, Agostini C, Bargagli E, Sebastiani A, Sanduzzi A, Giunta V, Della Porta R, Bandelli GP, Puglisi S, Tomassetti S, Biffi A, Cerri S, Mari A, Cinetto F, Tirelli F, Farinelli G, Bocchino M, Specchia C, Confalonieri M. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: An Italian real life study. <i>Respir Med.</i> 2015;109(7):904-913.
<b>Iwasawa 2014</b>	Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, Gotoh T, Morita S, Yazawa T, Inoue T. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur J Radiol.</i> 2014; 83(1):32-38.
<b>Loeh 2015</b>	Loeh B, Drakopanagiotakis F, Bandelli GP, von der Beck D, Tello S, Cordani E, Rizza E, Barrocu L, Markart P, Seeger W, Guenther A, Albera C. Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191(1):110-113.
<b>Ogura 2015</b>	Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Investig</i> 2015; 53(5):232-241.
<b>Okuda 2013</b>	Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. <i>Respir Med.</i> 2013;107(9):1431-1437.
<b>Oltmanns 2014</b>	Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, Trager A, Wenz H, Heussel CP, Schnabel PA, Puderbach M, Wiebel M, Ehlers-Tenenbaum S, Warth A, Herth FJ, Kreuter M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. <i>Respiration.</i> 2014;88(3):199-207.
<b>Wijisenbeek 2015</b>	Wijisenbeek MS, Grutters JC, Wuyts WA. Early Experience of Pirfenidone in Daily Clinical Practice in Belgium and The Netherlands: a Retrospective Cohort Analysis. <i>Adv Ther</i> 2015; 32(7):691-704.

### Dodatkowe dokumenty dostarczone przez Zamawiającego

<b>Berry 2015a</b>	Berry DA, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone Impact on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Bayesian Analysis [poster P53]. <i>ATS International Conference, 2015, 15-20 May, Denver, USA.</i> Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
<b>Noble 2014</b>	Noble PW, Albera CA, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational Phase 3 trials. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
<b>InterMune 2014</b>	Pirfenidone Value Dossier. Chapter 4: Pirfenidone Clinical Overview, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
<b>InterMune 2014a</b>	Pirfenidone Value Dossier. Chapter 4: Appendices, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
<b>ISU 2014</b>	Integrated safety update, Pirfenidone. InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Kosche D, Andreas S, Claussen M, Grohé C, Wilkens H, Randerath W, Skowasch D, Meyer FJ, Kirschner J, Gläser S, Herth FJF, Welte T, Huber RM, Neurohr C, Schwaiblmair M, Kohlhäufel M, Höffken G, Held M, Koch A, Bahmer T, Pittrow D. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: The INSIGHTS-IPF registry. *European Respiratory Journal*. 2015;46(1):186-196.

Colombi D, Dinkel J, Weinheimer O, Obermayer B, Buzan T, Nabers D, Bauer C, Oltmanns U, Palmowski K, Herth F, Kauczor HU, Sverzellati N, Kreuter M, Heussel CP. Visual vs Fully Automatic Histogram-Based Assessment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Progression Using Sequential Multidetector Computed Tomography (MDCT). *PLoS One*. 2015;10(6):e0130653.

Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis - Extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respiratory Investigation* 2015.

Ishii H, Kushima H, Komiya K, Mizunoe S, Kadota J-I. Pharmacological therapy does not contribute to survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 86(1):86-87.

Iwata T, Yoshida S, Nagato K, Nakajima T, Suzuki H, Tagawa T, Mizobuchi T, Ota S, Nakatani Y, Yoshino I. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today* 2015;45(10):1263-1270.

Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KF, Kardatzke D, King TE, Jr., Lancaster LH, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Swigris JJ, Noble PW. Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2015; 148(1):196-201.

Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2002;41(12):1118-1123.

Natarajan S, Subramanian P. Idiopathic pulmonary fibrosis: A Study of 46 patients from Western India: Clinical presentations

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie na podstawie rejestru chorych z IPF leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech (*INSIGHTS-IPF*); ocenie poddano 502 chorych otrzymujących różne schematy leczenia, z czego 44,2% stosowało pirfenidon w monoterapii lub w skojarzeniu (z prednizolem lub acetylocysteiną); nie przedstawiono jednak wyników osobno dla tego leku

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywna analiza 40 chorych z IPF poddanych 2 badaniom tomografii komputerowej w odstępie  $\geq 6$  miesięcy, w obrębie których wyróżniono podgrupy chorych rozpoczynających (n = 20) i nierozpoczynających terapii pirfenidonem (pomiędzy badaniami CT); analiza nie miała na celu oceny efektywności klinicznej pirfenidonu – podgrupy leczone i nieleczone tym lekiem wyróżniono by określić mierzalność zmian gęstości płuc pomiędzy kolejnymi badaniami tomografii komputerowej; nie przedstawiono wyjściowych charakterystyk chorych leczonych pirfenidonem, ani danych dotyczących skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa stosowania tego leku

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza czynników ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń objawów IPF u chorych z badania RCT *Taniguchi 2010*, wyniki prezentowano łączne dla grup pirfenidonu (w tym dawka 1200 mg/dzień lub 1800 mg/dzień) i placebo

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywna analiza przeżycia całkowitego u chorych leczonych lub nieleczonych z powodu IPF; ocenie poddano 183 chorych, z czego 21,3% otrzymywało pirfenidon w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami; nie przedstawiono wyników osobno dla tego leku

Nieodpowiednia populacja – docelową populację stanowili chorzy z rakiem płuca poddawani operacji, u których dodatkowo oceniano występowanie IPF (po potwierdzeniu choroby rozpoczynano okołoperacyjną terapię pirfenidonem); ocenie poddano 12 chorych rozpoczynających stosowanie pirfenidonu przed operacją i kontynuujących terapię do okresu 1 roku po jej przeprowadzeniu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaostrzeń IPF; oceniani chorzy nie byli wcześniej leczeni z powodu IPF – podawanie pirfenidonu rozpoczynano po potwierdzeniu obecności tej choroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *ASCEND*, w której analizowano wpływ stosowanego testu statystycznego i metody uzupełniania brakujących danych na wyniki oceny głównego punktu końcowego

Nieodpowiednia interwencja – pirfenidon w jednorazowej dawce wysycającej 400 mg, następnie 1 x dzień w dawce 20 mg/kg przez 3 dni i 1 x dzień 30 mg/kg przez 4 dni, po czym 4 x dzień w dawce 30 mg/kg przez 1 rok (dawkowanie niezgodne z ChPL)

Nieodpowiednia interwencja – w pierwszych latach trwania badania (styczeń 2008-marzec 2014 r.) stoso-

and survival. *Turk Toraks Dergisi*. 2015;16(3):114-120.

Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Kluglich M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1382-1392.

Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 I):1061-1069.

Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K, Isobe K, Takai Y, Homma S. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology*. 2015;20(3):445-452.

Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, Satoh K, Ishida F, Sugino K, Isobe K, Homma S. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2013;52(22):2495-2501.

Shimizu Y, Shimoyama Y, Kawada A, Kusano M, Hosomi Y, Sekiguchi M, Kawata T, Horie T, Ishii Y, Yamada M, Dobashi K, Takise A. Gastrointestinal symptoms in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone and herbal medicine. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(3):433-442.

wano terapię skojarzoną prednizonem, azatiopryną i NAC, którą od 2012 r. zastępowano leczeniem pirfenidonem w dawce 1200-1800 mg/dzień (chorzy włączeni po 2012 r. otrzymywali bezpośrednio pirfenidon); stosowaną dawkę leku uznano za nieodpowiednią w stosunku do dawki zalecanej w przypadku ocenianej populacji chorych rasy hinduskiej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie miało na celu głównie ocenę nintedanibu, eksperymentalnego inhibitora kinazy tyrozynowej; w badaniu uwzględniono również chorych otrzymujących pirfenidon, jednak tylko 5 (10%) spośród 50 włączonych otrzymywało ten lek w monoterapii; w przypadku tych chorych przedstawiono ograniczoną ocenę bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 [40%] chorych, w tym: 1 [20%] związane z leczeniem w ocenie badaczy i 1 [20%] przypadek bólu brzucha); z uwagi na bardzo małą liczbę chorych leczonych PIR oraz ograniczone wyniki, badanie to nie zostało uwzględnione w ostatecznej analizie

Nieodpowiednia interwencja – badanie z 1999 roku, w którym pirfenidon podawano 56 chorym poza wskazaniami rejestracyjnymi, w ramach programu *compassionate use*; w okresie pierwszych 15 dni stopniowo zwiększano dawkę leku do 40 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 3600 mg/dobę), następnie terapię kontynuowano do momentu wykluczenia chorego z badania (przez > 2 lata u wielu pacjentów) (dawkowanie niezgodne z ChPL)

Nieodpowiednia populacja – badanie kliniczno-kontrolne włączające chorych rasy azjatyckiej z IPF w najwyższych stadiach zaawansowania (III lub IV stopień wg klasyfikacji *Japanese Respiratory Society*); na podstawie zakresów wyjściowych wartości %FVC i %DL<sub>CO</sub> wiadomo, że część chorych nie spełniała kryteriów łagodnej lub umiarkowanej postaci IPF według wytycznych dla chorych rasy białej (%FVC ≥ 50-55% i %DL<sub>CO</sub> ≥ 35-40%) (*Kolb 2014*); ponadto celem badania porównywano pirfenidon z terapią pirfenidonem i NAC, z czego monoterapię otrzymywało jedynie 10 chorych, a terapię skojarzoną 17 chorych

Nieodpowiednia interwencja – pirfenidon stosowano w dawce 1200-1800 mg/dobę, nie przedstawiono szczegółów dotyczących schematu dawkowania leku; lek podawano w dawce o medianie 1500 mg/dobę, którą w przypadku ocenianej populacji chorych rasy azjatyckiej uznano za zbyt niską w stosunku do zalecanej (1800 mg/dobę – dawka odpowiadająca dawce 2403 mg/dobę u chorych rasy białej, zalecanej w *ChPL Esbriet 2015*)

Nieodpowiednia interwencja – pirfenidon stosowany w skojarzeniu z leczniczymi ziołami "rikunshito" w celu oceny zmniejszenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym, w niskiej dawce (maksymalnie 1200 mg/dobę) przez okres 8 tygodni; ponadto badanie nie było ukierunkowane na ocenę skuteczności klinicznej

### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Antoniu SA. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(7):823-828.
- Antoniu SA. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Therapeutic potential prompts further investigation. *Expert Opin Invest Drugs*. 2005;14(11):1443-1447.
- Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(2):107-114.
- Azuma A. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(3):301-310.
- Behr J, Richeldi L. Recommendations on treatment for IPF. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1:S6.
- Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):163-168.
- Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):58-64.
- Cottin V, Wijsenbeek M, Bonella F, Vancheri C. Slowing progression of idiopathic pulmonary fibrosis with pirfenidone: From clinical trials to real-life experience. *Clin Invest*. 2014;4(4):313-326.
- Cottin V. The role of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1:S5.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis mechanizmu działania, historii odkrycia, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu w leczeniu IPF; przytoczono wyniki ważniejszych badań klinicznych, jednak nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania, zastosowanych słowach kluczowych i wykorzystanych bazach informacji medycznych
- Brak znamion przeglądu systematycznego – podsumowanie wyników badań klinicznych dotyczących stosowania pirfenidonu w terapii IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie poświęcone ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem u chorych z IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje mechanizm działania, metabolizm i efektywność kliniczną pirfenidonu stosowanego w terapii IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Publikacja nie ocenia skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa pirfenidonu (ani żadnej innej konkretnej interwencji), ale stanowi komentarz do uaktualnienia rekomendacji klinicznych w leczeniu IPF, wydanych przez znane towarzystwa naukowe (amerykańskie, europejskie, japońskie oraz z amerykańki łaćnińskiej); w publikacji omówiono wspomniane uaktualnienie i przytoczono informacje na temat efektywności klinicznej poszczególnych leków
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis schematów leczenia IPF, w tym terapii pirfenidonem; autorzy przedstawili wynik metaanalizy 3 badań RCT uwzględnionych w niniejszym raporcie: *CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, *SP3*, a także opisali wydłużoną fazę badań *CAPACITY: RECAP*; nie podano jednak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis wyników badań RCT i prób przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących stosowania pirfenidonu w leczeniu chorych z IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie opisujące pirfenidon stosowany u chorych z IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy publikacji opisują znaczenie terapeutyczne pirfenidonu w leczeniu IPF, przytaczając wyniki badań klinicznych II



Gan Y, Herzog EL, Gomer RH. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:39-47.

Hilberg O, Simonsen U, du Bois R, Bendstrup E. Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* 2012;6(3):131-143.

Kreuter M. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):111-117.

Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, O'Reilly KMA, Singh S, Bausewein C, Wells A. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2015:1-13.

Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):428-432.

Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(7):473-482.

Miura Y, Azuma A. Pirfenidone: An orphan drug for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015;3(5):587-597.

Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2012 (1).

Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(5):539-545.

Richeldi L. Clinical trials of investigational agents for IPF: A review of a Cochrane report. *Respir Res.* 2013;14(SUPPL. 1).

i III fazy dotyczących tego leku, a także metaanalizy tych badań; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – podsumowanie danych dotyczących pirfenidonu stosowanego w leczeniu chorych z IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis efektów terapeutycznych związanych ze stosowaniem pirfenidonu u chorych z IPF; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje wyniki badań *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*, oraz badań oceniających stosowanie pirfenidonu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Publikacja prezentuje fragment większego raportu uwzględnionego w niniejszej analizie: *Loveman 2015*, przedstawiając jedynie wyniki metaanalizy sieciowej opisanej w powyższej publikacji

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd wyników najnowszych badań klinicznych prowadzonych w populacji chorych z IPF, w tym dotyczących terapii pirfenidonem; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – monografia na temat pirfenidonu stosowanego w leczeniu chorych z IPF; brak informacji dotyczących wykonanego przeglądu danych źródłowych, bądź strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis wyników badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej pirfenidonu w terapii IPF; nie przedstawiono jednak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – dokument będący podsumowaniem i krytyczną analizą raportu HTA oceniającego stosowanie pirfenidonu w leczeniu chorych z łagodnym lub umiarkowanym IPF

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje stosowanie pirfenidonu w terapii chorych z IPF; jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez Cochrane, dotyczących eksperymentalnych leków w terapii IPF; autorzy publikacji nie przeprowadzili własnego przeglądu systematycznego danych źródłowych

Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouveleki A, Crestani B, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update. *Ann Med.* 2015;47(1):15-27.

Takeda Y, Tsujino K, Kijima T, Kumanogoh A. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Preference Adherence.* 2014;8:361-370.

Xaubet A, Serrano-Mollar A, Ancochea J. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(2):275-281.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje etiopatologię i epidemiologię występowania IPF, a także sposoby leczenia choroby wraz z prezentacją wyników badań klinicznych; jednak brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis mechanizmu działania i ocena efektywności klinicznej terapii pirfenidonem u chorych z IPF; jednak brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia najważniejsze badania dotyczące efektywności klinicznej pirfenidonu, w tym również wyniki przeglądów Cochrane; nie przedstawiono jednak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu danych źródłowych, bądź zastosowanej strategii wyszukiwania



### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 1 października 2015 r.

Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pirfenidone[all]	503
2	idiopathic pulmonary fibrosis[all]	5801
3	fibrosing alveolitis[all]	35499
4	#2 OR #3	35499
5	#1 AND #4	279

Tabela 137. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'pirfenidone'/exp OR pirfenidone AND [embase]/lim	1484
2	'idiopathic pulmonary fibrosis' AND [embase]/lim	6843
3	'fibrosing alveolitis' AND [embase]/lim	13080
4	#2 OR #3	15236
5	#1 AND #4	770

Tabela 138. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pirfenidone in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	71
2	idiopathic pulmonary fibrosis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	320
3	fibrosing alveolitis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	121
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	380
5	#1 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	55

### 3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.7.1. Badania RCT

Tabela 139. Charakterystyka (critical appraisal) badania ASCEND.

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo (+ faza otwarta faza wydłużonego leczenia [OLE]: RECAP)
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	127 (Australia, Brazylia, Chorwacja, Izrael, Meksyk, Nowa Zelandia, Peru, Singapur, USA)
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Aby zapewnić odpowiednio $\geq 90\%$ i około 75% moc statystyczną badania do wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (PIR vs PLC) w ocenie zmian %FVC oraz zmian dystansu uzyskiwanego w 6MWT, do każdej z grup należało włączyć po 250 chorych (łącznie: 500 chorych)
<b>Analiza statystyczna</b>	Hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) pirfenidonu nad placebo w ograniczaniu ubytku %FVC po 52 tygodniach leczenia; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,0498$ (dla porównań dwustronnych w ocenie głównego punktu końcowego); zastosowano test ANCOVA ze standaryzowaną wyjściową wartością FVC jako kowariatą; W analizie czasu do wystąpienia zdarzenia zastosowano test log-rank, współczynniki hazardu względnego (HR) oszacowano modelem proporcjonalnego hazardu Coxa.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana %FVC w 52. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowych</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany FVC: odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC <math>\geq 10\%</math> lub zgon, odsetek chorych z brakiem spadku %FVC, spadek FVC w trakcie leczenia (w ml)</li> <li>śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z IPF</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu (6MWT)</li> <li>odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT lub zgon</li> <li>zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ</li> <li>odsetek chorych, u których wystąpił wzrost nasilenia duszności <math>\geq 20</math> pkt. wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PIR:</b> pirfenidon, 2403 mg/dobę (<math>3 \times 801</math> mg), doustnie, z jedzeniem – dawka stosowania po 2 tygodniach stopniowego zwiększania wyjściowej dawki;</li> <li><b>PLC:</b> placebo dopasowane pod względem wyglądu do pirfenidonu;</li> </ul> <p><b>Okres leczenia:</b> 52 tygodnie;</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dozwolone:</b> leki stosowane w terapii IPF, pod warunkiem stosowania ich we wskazaniu innym niż IPF, w sytuacji braku innej możliwości;</li> </ul>

ASCEND (King 2014; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a; NCT01366209)

- **zabronione:** leki eksperymentalne.

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowane IPF na podstawie badania HRCT i biopsji (potwierdzone centralnie) w okresie <math>\geq 6</math> miesięcy i <math>\leq 48</math> miesięcy przed badaniem</li> <li>• objawy kliniczne choroby występujące <math>\geq 12</math> miesięcy brak złagodzenia objawów w okresie 12 miesięcy przed badaniem w ocenie badacza</li> <li>• %FVC 50-90% (potwierdzone centralnie)</li> <li>• zmiana FVC (w ml) po vs przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela <math>&lt; 10\%</math> w pomiarze wykonanym w momencie skryningu w porównaniu z 1. dniem badania</li> <li>• zmiany zwłóknieniowe (typu plastra miodu, siatkowate) większe od zakresu rozedmy płuc w badaniu HRCT</li> <li>• brak objawów wskazujących na diagnozę inną niż IPF</li> <li>• %DL<sub>CO</sub> 30-90% (potwierdzone centralnie)</li> <li>• stosunek FEV1/FVC <math>\geq 0,80</math> (potwierdzone centralnie)</li> <li>• dystans pokonywany w 6 MWT <math>\geq 150</math> m</li> <li>• wiek 40-80 lat</li> <li>• zdolność do zrozumienia zasad protokołu i gotowość ich przestrzegania (w tym reguł dotyczących stosowania dodatkowych leków)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne klinicznie pogorszenie objawów IPF pomiędzy skryningiem a 1. dniem badania, w ocenie badacza</li> <li>• astma lub POChP w wywiadzie</li> <li>• potwierdzona choroba tkanki łącznej, w tym m.in. sklerodermia, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>• zwiększenie FEV1 i/lub FVC o <math>\geq 12\%</math> i 200 ml po vs przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w momencie skryningu (potwierdzone centralnie)</li> <li>• kliniczne objawy aktywnego zakażenia, w tym m.in. zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, zatok, zakażenia dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej</li> <li>• planowane przeszczepienie płuca w okresie 1 roku po randomizacji lub oczekiwanie na przeszczep płuca w momencie randomizacji (wyłącznie w przypadku chorych z USA);</li> <li>• potwierdzone pogorszenie objawów objawy śródmiąższowej choroby płuc, z powodu m.in. promieniowania, sarkoidozy, alergicznego zapalenie pęcherzyków płucnych, zarostowego zapalenie oskrzelików, organizującego się zapalenie płuc, zakażenia HIV, wirusowego zapalenie wątroby, raka</li> <li>• istotna klinicznie ekspozycja na środowiskowe czynniki ryzyka wystąpienia IPF, w tym m.in. narkotyki, azbest, beryl, promieniowanie, kontakt z ptactwem domowym;</li> <li>• poważne (<i>severe</i>) upośledzenie czynności wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby w wywiadzie, schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializ w wywiadzie</li> <li>• niestabilna lub pogarszająca się choroba serca lub płuc (inna niż IPF) w okresie wcześniejszych 6 miesięcy, w tym m.in. niestabilna dusznica bolesna lub zawał serca, zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, niekontrolowana arytmia, astma lub pogorszenie POChP</li> <li>• jakikolwiek nowotwór złośliwy mogący być przyczyną istotnej niesprawności lub wymagający leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego w okresie najbliższych 2 lat (z wyjątkiem mniejszych zabiegów w przypadku raków miejscowych, np. rak podstawnokomórkowy)</li> <li>• jakikolwiek stan kliniczny, który w ocenie badacza, mógłby się pogorszyć z uwagi na znane zdarzenia niepożądane terapii pirfenidonem, lub stan mogący spowodować śmierć chorego w okresie najbliższych 2 lat</li> <li>• zespół wydłużonego odstępu QT (również w wywiadzie rodzinnym)</li> <li>• odstęp QTcB <math>\leq 500</math> ms w badaniu EKG w momencie skryningu</li> <li>• terapia PIR lub potwierdzona nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku</li> <li>• stosowanie któregokolwiek z następujących leków w okresie 28 dni przed skryningiem: leki cytotoksyczne, immunosupresyjne, modulatory cytokin, antagoniści receptorów, leki stosowane w terapii IPF, w tym m.in. inhibitory ACE, kolchicyna, kortykosteroidy, heparyna, sildenafil (możliwe stosowanie doraźne w przypadku zaburzeń erekcji), warfaryna, inhibitory reduktazy HMG-CoA, jakiegokolwiek leki eksperymentalne, fluwoksamina</li> <li>• palenie tytoniu w okresie 3 miesięcy przed skryningiem lub brak gotowości do unikania palenia tytoniu w trakcie badania</li> </ul>

ASCEND (King 2014; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a; NCT01366209)

Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat</li> <li>ciąża lub laktacja (kobiety w wieku rozrodczym – wymóg wstrzymania się od współżycia, w innym przypadku konieczność stosowania <math>\geq 2</math> wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych (w tym środki doustne i plemnikobójcze) od daty wyrażenia zgody na udział w badaniu do zakończenia badania</li> <li>stężenie bilirubiny całkowitej &gt; GGN (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), aktywność ALT/AST i ALP (&gt; 2,5 × GGN)</li> <li>klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min. (wg. Cockcroft-Gault).</li> </ul>					
	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia %FVC (SD) [% wartości należnej]	Średni dystans uzyskiwany w 6MWT (SD) [m]	Palenie w przeszłości, n (%)
PIR	278	68,4 (6,7)	222 (79,9)	67,8 (11,2)	415,0 (98,5)	184 (66,2)
PLC	277	67,8 (7,3)	213 (76,9)	68,6 (10,9)	420,7 (98,1)	169 (61,0)

Wyjściowe różnice między grupami	Nie odnotowywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów							
	Liczba chorych:	Ran-	Le-	Przerwanie badania				Ukończenie badania
	domi-	czenie	ogółem	AEs	wycofanie	utrata z	inne	
	zacja				zgody	obserwacji		
PIR	278	bd.	17 (6,1%)	6 (2,2%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	5 (1,8%)	261 (93,9%)
PLC	277	bd.	16 (5,8%)	7 (2,5%)	3 (1,1%)	1 (0,4%)	5 (1,8%)	261 (94,2%)
<b>łącznie</b>	<b>555</b>	<b>bd.</b>	<b>33 (5,9%)</b>	<b>13 (2,3%)</b>	<b>7 (1,3%)</b>	<b>3 (0,5%)</b>	<b>10 (1,8%)</b>	<b>522 (94,1%)</b>

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna (PIR vs PLC: N = 278 vs N = 277):

- zmniejszenie %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon: 46 (16,5%) vs 88 (31,8%)
- średnia bezwzględna zmiana %FVC [p.p.]: -6,2 vs -10,9, MD = 4,8,  $p < 0,001$
- średni spadek FVC [ml]: -235 vs -428 ml,  $p < 0,001$
- brak spadku %FVC: 63 (22,7%) vs 27 (9,7%)
- zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgon: 72 (25,9%) vs 99 (35,7%)
- średnia zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: -33,6 vs -60,2, MD = 26,7,  $p = 0,036$
- śmiertelność ogółem:
  - w trakcie trwania badania: HR = 0,55 (95% CI: 0,26; 1,15);  $p = 0,105$
  - w trakcie leczenia: HR = 0,51 (95% CI: 0,21; 1,27),  $p = 0,1433$
- śmiertelność związana z IPF:
  - w trakcie trwania badania: HR = 0,36 (95% CI: 0,12; 1,14);  $p = 0,069$
  - w trakcie leczenia: HR = 0,44 (95% CI: 0,11; 1,72);  $p = 0,226$
- PFS: HR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,77),  $p < 0,001$
- średnia zmiana nasilenia duszności wg UCSDQ [pkt.]: 14,0 vs 17,3, ND = -3,2,  $p = 0,158$
- wzrost nasilenia duszności o  $\geq 20$  pkt. wg UCSDQ lub zgon: 81 (29,1%) vs 100 (36,1%),  $p = 0,16$

#### Bezpieczeństwo (PIR vs PLC: N = 278 vs N = 277):

- TEAEs częstsze w grupie PIR vs PLC: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia związane ze skórą – większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, ustępowała i nie powodowała powikłań klinicznych
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. stopnia: 15 (5,4%) vs 4 (1,4%); nie odnotowano przypadków 4. stopnia
- zaburzenia związane ze skórą 3. stopnia: 5 (1,8%) vs 1 (0,4%); nie odnotowano przypadków 4. stopnia
- zgony (w okresie pomiędzy rozpoczęciem badania do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku): 8 (2,9%) vs 15 (5,4%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 55 (19,8%) vs 69 (24,9%), najczęstsze: pogorszenie IPF: 7 (2,5%) vs 27 (9,7%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs (z wyłączeniem przypadków pogorszenia włóknienia płuc): 52 (18,7%) vs 56 (20,2%)
- przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 40 (14,4%) vs 30 (10,8%), najczęściej z powodu pogorszenia IPF

ASCEND (King 2014; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], King 2014a, Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a; NCT01366209)

#### Uwagi

- randomizacja – blokowa, za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych
- podwójne zaślepienie – utrzymywane za pomocą placebo dopasowanego do pirfenidonu pod względem wyglądu, dostarczane w identycznie oznakowanych opakowaniach
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- w badaniu *a priori* zaplanowano metaanalizę danych dotyczących śmiertelności ogółem i śmiertelności związanej z IPF z danymi z badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 (cenzorowane w 52. tygodniu obserwacji)
- w analizie ANCOVA brakujące dane z powodu zgonu zastępowano gorszą rangą (wcześniejszym zgonom przypisywano niższą wartość niż późnym)
- w ocenie zmian ciągłych brakującym wartościom z powodu zgonu przypisywano najgorszą możliwą wartość dla danego punktu końcowego; brakujące wartości z innych powodów zastępowano średnią z pomiarów u 3 chorych z najmniejszą różnicą kwadratów wartości na każdej z wizyt
- ocena związku zgonu z IPF – wykonywana przez niezależną komisję badaczy, którzy nie wiedzieli jakie leczenie jest stosowane
- chorych włączano w okresie od lipca 2011 do stycznia 2013 r.
- wydłużoną otwartą fazę badania, w której kontynuowano leczenie pirfenidonem, opisano jako osobne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: RECAP (Costabel 2014); jak dotąd nie opublikowano danych dotyczących chorych włączonych do tej fazy bezpośrednio z badania ASCEND

Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania CAPACITY 1.

CAPACITY 1 (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287729)

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo (+ faza otwarta faza wydłużonego leczenia [OLE]: RECAP)		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B1; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	110 (Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Meksyk, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA)	<b>Sponsor</b>	InterMune
<b>Okres obserwacji</b>	72 tygodnie (w przypadku głównej analizy); całkowity okres obserwacji: do 120 tygodni		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji; sprecyzowano jednak <i>a priori</i> łączną (ang. <i>pooled</i> ) analizę wyników z danymi z badania CAPACITY 2 w celu oceny wielkości efektu klinicznego pirfenidonu w porównaniu do placebo		
<b>Analiza statystyczna</b>	Hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) pirfenidonu nad placebo w ograniczaniu ubytku %FVC po 72 tygodniach leczenia; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,0498$ (dla porównań dwustronnych w ocenie głównego punktu końcowego); zastosowano test ANCOVA, ze stratyfikacją ze względu na region, ze standaryzowaną wyjściową wartością FVC jako kowariatą.		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana %FVC w 72. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowych</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC o <math>\geq 10\%</math>, zgon lub przeszczepienie płuc</li> <li>• śmiertelność ogółem, śmiertelność związana z IPF</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu (6MWT)</li> </ul>		

**CAPACITY 1 (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287729)**

- odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT lub zgon
- zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ
- czas do pogorszenia objawów IPF
- zmiana %DL<sub>CO</sub>
- zmiana najniższej saturacji (Sp<sub>O2</sub>) podczas 6MWT
- zmiana morfologii płuc w badaniu HRCT
- bezpieczeństwo

#### Interwencja i komparatory

- **PIR:** pirfenidon, 2403 mg/dobę (3 × dozę), doustnie, z jedzeniem – dawka stosowana po 2 tygodniach stopniowego zwiększania wyjściowej dawki;
- **PLC:** placebo;

**Okres leczenia:** 72 tygodnie; terapia była kontynuowana do momentu, gdy ostatni chory podlegający rekrutacji do badania ukończył zaplanowany okres leczenia; całkowity okres leczenia: do 120 tygodni (*InterMune 2014a*)

**Modyfikacja dawkowania:** stosowana w celu kontroli zdarzeń niepożądanych, w tym: zmęczenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji skórnych i zaburzeń testów wątrobowych;

**Dodatkowe leczenie:** zabronione, z wyjątkiem krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny (jedynie w przypadku ostrego zaostrzenia choroby, ostrej dekompensacji układu oddechowego lub progresji choroby)

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- zdiagnozowane IPF w czasie ostatnich 48 miesięcy, bez potwierdzonej poprawy w nasileniu objawów choroby w czasie ostatniego roku
- %FVC ≥ 50%
- %DL<sub>CO</sub> ≥ 35%
- %FVC lub %DL<sub>CO</sub> ≤ 90%
- dystans pokonywany w 6MWT ≥ 150 m
- chorzy poniżej 50 r.ż., oraz chorzy, u których badanie HRCT nie wykazało IPF, zobowiązani byli do poddania się biopsji, w której możliwe było wykazanie zmian świadczących o śródmiąższowym zapaleniu płuc
- wiek 40-80 lat

##### Kryteria wykluczenia

- obturacyjna choroba płuc
- choroby tkanki łącznej
- podejrzenie innej śródmiąższowej choroby płuc
- oczekiwanie na przeszczep płuca

##### Charakterystyka populacji

	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia %FVC (SD) [% wartości należnej]	Średni dystans użytkowany w 6MWT (SD) [m]	Palenie w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	171	66,8 (7,9)	123 (72)	74,9 (13,2)	378,0 (82,2)	112 (65)
<b>PLC</b>	173	67,0 (7,8)	124 (72)	73,1 (14,2)	399,1 (89,7)	101 (58)

##### Wyjściowe różnice między grupami

Nie odnotowywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów

##### Liczba chorych:

	Ran-domizacja	Le-czenie	ogółem	Przerwanie badania				Ukończenie badania
				AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
<b>PIR</b>	171	bd.	13 (7,6%)	5 (2,9%)	6 (3,5%)	0 (0%)	2 (1,2%)	158 (92,4%)
<b>PLC</b>	173	bd.	9 (5,2%)	4 (2,3%)	5 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	164 (94,8%)
<b>łącznie</b>	344	bd.	22 (6,4%)	9 (2,6%)	11 (3,2%)	0 (0%)	2 (0,6%)	322 (93,6%)



**CAPACITY 1 (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287729)**

## Wyniki

### Skuteczność kliniczna

Okres obserwacji: 72 tygodnie (PIR vs PLC: N = 171 vs N = 173):

- zmniejszenie %FVC o  $\geq 10\%$ , zgon lub przeszczepienie płuc: 39 (23%) vs 46 (27%),  $p = 0,440$
- średnia bezwzględna zmiana %FVC (SD) [p.p.]: -9 (19,6) vs -9,6 (19,1),  $p = 0,501$
- zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o  $\geq 50$  m lub zgon: 56 (33%) vs 79 (47%),  $p = 0,010$
- średnia zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: -45,1 vs -76,9, MD = 31,8 (95% CI: 3,2; 60,4);  $p = 0,0009$
- średnia zmiana nasilenia duszności wg UCSDQ [pkt.]: 11,9 vs 13,9, MD = -2,0 (95% CI: -7,6; 3,6);  $p = 0,604$
- średnia bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> [p.p.]: -9,8 vs -9,2, MD = -0,5 (95% CI: -3,2; 2,2);  $p = 0,996$
- średnia bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MWT [p.p.]: -1,9 vs -1,3, MD = -0,5 (95% CI: -1,7; 0,7);  $p = 0,893$
- czas do wystąpienia pogorszenia IPF: HR = 0,73 (95% CI: 0,43; 1,24);  $p = 0,248$
- nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie włóknienia płuc w badaniu HRCT,  $p = 0,849$

Okres obserwacji: 120 tygodni (PIR vs PLC: N = 171 vs N = 173):

- PFS: HR = 0,84 (95% CI: 0,58; 1,22);  $p = 0,355$

Okres obserwacji: 120 tygodni (łącznie badania CAPACITY 1 i CAPACITY 2) (PIR vs PLC: N = 345 vs N = 347):

- śmiertelność ogółem:
  - w trakcie trwania badania: HR = 0,77 (95% CI: 0,47; 1,28);  $p = 0,315$
  - w trakcie leczenia: HR = 0,65 (95% CI: 0,36; 1,16);  $p = 0,141$
- śmiertelność związana z IPF:
  - w trakcie trwania badania: HR = 0,62 (95% CI: 0,35; 1,13);  $p = 0,117$
  - w trakcie leczenia: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95);  $p = 0,030$

### Bezpieczeństwo

Okres obserwacji: 72 tygodnie (łącznie badania CAPACITY 1 i CAPACITY 2) (PIR vs PLC: N = 345 vs N = 347):

- najczęstsze TEAEs w grupie PIR, występujące  $\geq 1,5$ -razy częściej vs PLC: nudności (36% vs 17%), wymioty (14% vs 4%), utrata łaknienia (11% vs 4%), wysypka (32% vs 12%), reakcja nadwrażliwości na światło (12% vs 2%), zawroty głowy (18% vs 10%)
- przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 51 (15%) vs 30 (9%), najczęściej z powodu pogorszenia IPF: 10 (3%) vs 9 (3%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 113 (33%) vs 109 (31%)
- istotne zaburzenia parametrów laboratoryjnych (4. stopnia lub zmiana nasilenia o 3 stopnie): hiperglikemia (1% vs < 1%), hiponatremia (1% vs 0%), hipofosfatemia (2% vs < 1%), limfopenia (1% vs 0%) – żadne nie skutkowało powikłaniami klinicznymi
- zwiększenie aktywności ALT i AST ( $> 3 \times$  GGN): 14 (4%) vs 2 (< 1%) – we wszystkich przypadkach odnotowano ustąpienie objawów i brak powikłań klinicznych
- zwiększenie aktywności ALT i AST ( $> 10 \times$  GGN): 1 (< 1%) vs 2 (< 1%)

## Uwagi

- randomizacja – blokowa (po 4 chorych), w stosunku 1:1, za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: region geograficzny
- podwójne zaślepienie – nie przedstawiono opisu metody podwójnego zaślepienia
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- w badaniu uczestniczyły 2 ośrodki z Polski
- w analizie ANCOVA brakujące dane z powodu zgonu zastępowano gorszą rangą (zgonom przypisywano niższą wartość niż chorym pozostającym w obserwacji); w przypadku zmian ciągłych i kategoriowych brakujące dane zastępowano najgorszym możliwym pomiarem
- brakujące dane z powodów innych niż zgon uzupełniano średnimi wartościami dla 3 chorych z najniższą różnicą kwadratów wartości w trakcie każdej z wizyt
- ocena związku zgonu z IPF – wykonywana lokalnie przez badaczy, którzy nie wiedzieli jakie leczenie jest stosowane
- chorych włączano w okresie od kwietnia 2006 do listopada 2008 r.
- wydłużoną otwartą fazę badania, w której kontynuowano leczenie pirfenidonem, opisano jako osobne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: RECAP (*Costabel 2014*); w raporcie włączono publikację *Costabel 2014* opisującą podgrupę chorych, którzy w ramach obu badań CAPACITY otrzymywali placebo w grupach kontrolnych

Tabela 141. Charakterystyka (critical appraisal) badania CAPACITY 2.

CAPACITY 2 (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287716)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo (+ faza otwarta faza wydłużonego leczenia [OLE]: RECAP)
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B1; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	110 (Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Meksyk, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA)
<b>Okres obserwacji</b>	72 tygodnie (w przypadku głównej analizy); całkowity okres obserwacji: do 120 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji; jednak <i>a priori</i> zaplanowano łączną (ang. <i>pooled</i> ) analizę wyników z wynikami badania CAPACITY 1 w celu oceny wielkości efektu klinicznego pirfenidonu w porównaniu do placebo
<b>Analiza statystyczna</b>	Hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) pirfenidonu nad placebo w ograniczaniu ubytku %FVC po 72 tygodniach leczenia; Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,0498$ (dla porównań dwustronnych w ocenie głównego punktu końcowego); zastosowano test ANCOVA, ze stratyfikacją ze względu na region, ze standaryzowaną wyjściową wartością FVC jako kowariatą;
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana %FVC w 72. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowych</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC o <math>\geq 10\%</math>, zgon lub przeszczepienie płuc</li> <li>śmiertelność ogółem i związana z IPF</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>zmiana dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu (6MWT)</li> <li>odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT lub zgon</li> <li>zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ</li> <li>czas do pogorszenia objawów IPF</li> <li>zmiana %DL<sub>CO</sub></li> <li>zmiana najniższej saturacji (Sp<sub>O2</sub>) podczas 6MWT</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PIR:</b> pirfenidon, 2403 mg/dobę (3 × dozę), doustnie, z jedzeniem – dawka stosowania po 2 tygodniach stopniowego zwiększania wyjściowej dawki;</li> <li><b>PLC:</b> placebo;</li> </ul> <p><b>Okres leczenia:</b> 72 tygodnie; terapia była kontynuowana do momentu, gdy ostatni chory podlegający rekrutacji do badania ukończył zaplanowany okres leczenia; całkowity okres leczenia: do 120 tygodni (<i>InterMune 2014a</i>);</p> <p><b>Modyfikacja dawkowania:</b> stosowana w celu kontroli zdarzeń niepożądanych, w tym: zmęczenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, reakcji skórnych i zaburzeń testów wątrobowych;</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> zabronione, z wyjątkiem krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny (jedynie w przypadku ostrego zaostrzenia choroby, ostrej dekompensacji układu oddechowego lub progresji choroby).</p>	
Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowane IPF w czasie ostatnich 48 miesięcy, bez potwierdzonej poprawy w nasileniu objawów choroby w czasie ostatniego roku</li> </ul>



**CAPACITY 2 (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287716)**

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• %FVC <math>\geq</math> 50%</li> <li>• %DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 35%</li> <li>• %FVC lub %DL<sub>CO</sub> <math>\leq</math> 90%</li> <li>• dystans pokonywany w 6 MWT <math>\geq</math> 150 m</li> <li>• chorzy poniżej 50 r.ż., oraz chorzy, u których HRCT nie wykazała IPF, zobowiązani byli do poddania się biopsji, w której możliwe było wykazanie zmian świadczących o śródmiąższowym zapaleniu płuc</li> <li>• wiek 40-80 lat</li> <li>• obturacyjna choroba płuc</li> <li>• choroby tkanki łącznej</li> <li>• podejrzenie innej śródmiąższowej choroby płuc</li> <li>• oczekiwanie na przeszczep płuca</li> </ul>							
	Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia %FVC (SD) [% wartości należnej]	Średni dystans używany w 6MWT (SD) [m]	Palenie w przeszłości, n (%)	
<b>PIR</b>	174	65,7 (8,2)	118 (68)	74,5 (14,5)	411,1 (91,8)	110 (63)		
<b>PLC</b>	174	66,3 (7,5)	128 (74)	76,2 (15,5)	410,0 (90,9)	114 (66)		
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie odnotowywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów							
Liczba chorych:	Randominizacja	Leczenie	Przerwanie badania					Ukończenie badania
			ogółem	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
<b>PIR<sub>2403</sub></b>	174	bd.	13 (7,5%)	8 (4,6%)	4 (2,3%)	0 (0%)	1 (0,6%)	161 (92,5%)
<b>PLC</b>	174	bd.	8 (4,6%)	3 (1,7%)	5 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	166 (95,4%)
<b>łącznie</b>	348	bd.	21 (6,0%)	11 (3,2%)	9 (2,6%)	0 (0%)	1 (0,3%)	327 (94,0%)

## Wyniki

### Skuteczność kliniczna

**Okres obserwacji: 72 tygodnie (PIR vs PLC: N = 174 vs N = 174):**

- zmniejszenie %FVC o  $\geq$  10%, zgon lub przeszczepienie płuc: 35 (20%) vs 60 (35%), p = 0,001
- średnia bezwzględna zmiana %FVC (SD) [p.p.]: -8,0 (16,5) vs -12,4 (18,5), MD = 4,4 (95% CI: 0,7; 9,1); p = 0,001
- zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o  $\geq$  50 m lub zgon: 62 (36%) vs 80 (47%), p = 0,049
- średnia zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: -60,4 vs -76,8, MD = 16,4 (95% CI: -10,9; 43,7); p = 0,171
- średnia zmiana nasilenia duszności wg UCSDQ [pkt.]: 12,1 vs 15,2, MD = -3,1 (95% CI: -8,5; 2,3); p = 0,509
- średnia bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> [p.p.]: -7,9 vs -9,9, MD = 2,0 (95% CI: -0,4; 4,4); p = 0,145
- średnia bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MWT [p.p.]: -1,5 vs -2,3, MD = 0,8 (95% CI: -0,2; 1,8), p = 0,087
- czas do wystąpienia pogorszenia IPF: HR = 0,84 (95% CI: 0,50; 1,42); p = 0,515

**Okres obserwacji: 120 tygodni (PIR vs PLC: N = 174 vs N = 174):**

- PFS: HR = 0,64 (95% CI: 0,44; 0,95); p = 0,023

**Okres obserwacji: 120 tygodni (łącznie badania CAPACITY 1 i CAPACITY 2) (PIR vs PLC: N = 345 vs N = 347):**

- śmiertelność ogółem:
  - o w trakcie trwania badania: HR = 0,77 (95% CI: 0,47; 1,28); p = 0,315
  - o w trakcie leczenia: HR = 0,65 (95% CI: 0,36; 1,16), p = 0,141
- śmiertelność związana z IPF:
  - o w trakcie trwania badania: HR = 0,62 (95% CI: 0,35; 1,13); p = 0,117
  - o w trakcie leczenia: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95); p = 0,030

**CAPACITY 2** (Noble 2011; doniesienia: Berry 2015 [plakat: Berry 2015a], Nathan 2015, Nathan 2015a, Nathan 2015b, Noble 2014a, Sahn 2011; NCT00287716)

**Bezpieczeństwo:**

Okres obserwacji: 72 tygodnie (łącznie badania CAPACITY 1 i CAPACITY 2) (PIR vs PLC: N = 345 vs N = 347):

- najczęstsze TEAEs w grupie PIR, występujące  $\geq 1,5$ -razy częściej vs PLC): nudności (36% vs 17%), wymioty (14% vs 4%), utrata łaknienia (11% vs 4%), wysypka (32% vs 12%), reakcja nadwrażliwości na światło (12% vs 2%), zawroty głowy (18% vs 10%)
- przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 51 (15%) vs 30 (9%), najczęściej z powodu pogorszenia IPF: 10 (3%) vs 9 (3%)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 113 (33%) vs 109 (31%)
- istotne zaburzenia parametrów laboratoryjnych (4. stopnia lub zmiana nasilenia o 3 stopnie): hiperglikemia (1% vs < 1%), hiponatremia (1% vs 0%), hipofosfatemia (2% vs < 1%), limfopenia (1% vs 0%) – żadne nie skutkowało powikłaniami klinicznymi
- zwiększenie aktywności ALT i AST ( $> 3 \times$  GGN): 14 (4%) vs 2 (< 1%) – we wszystkich przypadkach odnotowano ustąpienie objawów i brak powikłań klinicznych
- zwiększenie aktywności ALT i AST ( $> 10 \times$  GGN): 1 (< 1%) vs 2 (< 1%)

**Uwagi**

- w badaniu wyróżniono 2 grupy z udziałem pirfenidonu – podawanego w dawce 1197 mg/dobę (PIR<sub>1197</sub>) lub 2403 mg/dobę (PIR<sub>2403</sub>); mniejsza dawka leku nie odpowiadała zalecanemu dawkowaniu u chorych rasy białej (*ChPL Esbriet 2015*), dlatego nie została uwzględniona w niniejszym raporcie
- randomizacja – blokowa (po 5 chorych), w stosunku 2:1:2 (PIR<sub>2403</sub>:PIR<sub>1197</sub>:PLC), za pomocą systemu IVRS, na podstawie generowanych komputerowo kodów randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: region geograficzny
- podwójne zaślepienie – nie przedstawiono opisu metody podwójnego zaślepienia
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- w badaniu uczestniczyły 2 ośrodki z Polski
- w analizie ANCOVA brakujące dane z powodu zgonu zastępowano gorszą rangą (zgonom przypisywano niższą wartość niż chorym pozostającym w obserwacji); w przypadku zmian ciągłych i kategoriycznych brakujące dane zastępowano najgorszym możliwym pomiarem
- brakujące dane z powodów innych niż zgon uzupełniano średnimi wartościami dla 3 chorych z najniższą różnicą kwadratów wartości w trakcie każdej z wizyt
- ocena związku zgonu z IPF – wykonywana lokalnie przez badaczy, którzy nie wiedzieli jakie leczenie jest stosowane
- chorych włączano w okresie od kwietnia 2006 do listopada 2008 r.
- wydłużoną otwartą fazę badania, w której kontynuowano leczenie pirfenidonem, opisano jako osobne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *RECAP (Costabel 2014)*; w raporcie włączono publikację *Costabel 2014* opisującą podgrupę chorych, którzy w ramach obu badań CAPACITY otrzymywali placebo w grupach kontrolnych

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SP2.

SP2 (Azuma 2005)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie II fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo				
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne				
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B1; W1)				
<b>Liczba ośrodków</b>	25 (Japonia)				
<b>Okres obserwacji</b>	Co najmniej 36 tygodni (9 miesięcy)				
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	W celu uzyskania co najmniej 80% mocy badania do wykazania istotnej statystycznie różnicy na poziomie $p = 0,025$ pomiędzy grupami w ocenie zmian najniższej Sp <sub>O2</sub> podczas 6MET, należało włączyć 90 chorych (60 w grupie PIR i 30 w grupie PLC);				
	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Klasyfikacja AOTMiT</b></td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Sponsor</b></td> <td>Shionogi &amp; Co., Ltd., Osaka, Japan</td> </tr> </table>	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA	<b>Sponsor</b>	Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan
<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA				
<b>Sponsor</b>	Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan				

SP2 (Azuma 2005)

**Analiza statystyczna**

Hipoteza wyższości (*superiority*) pirfenidonu nad placebo we wpływie na zmiany najniższej saturacji podczas testu 6-minutowych ćwiczeń (6MET);  
 Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;  
 W analizie zmiennych ciągłych zastosowano test Welch'a, w analizę zmiennych kategoriycznych test Wilcoxon'a; analizę częstości występowania przeprowadzono z użyciem dokładnego testu Fischera.

**Główne:**

- zmiana najniższej saturacji ( $Sp_{O_2}$ ) podczas testu 6-minutowych ćwiczeń (6MET)

**Dodatkowe:**

- zmiana pojemności życiowej płuc (VC), całkowitej pojemności płuc (TLC)
- zmiana  $\%DL_{CO}$
- zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej ( $Pa_{O_2}$ )
- śmiertelność ogółem
- wystąpienie ostrego zaostrzenia IPF
- nasilenie objawów duszności wg klasyfikacji Hugh-Jones'a
- jakość życia
- zmiana morfologii płuc w badaniu HRCT
- bezpieczeństwo

**Punkty końcowe**

**Interwencja i komparatory**

- **PIR:** pirfenidon,  $3 \times 200$  mg przez 2 dni  $\rightarrow 3 \times 400$  mg przez 2 dni  $\rightarrow 3 \times 600$  mg przez 3 dni – całkowita dawka leku 1800 mg/dobę, kontynuowana do zakończenia badania;
- **PLC:** placebo;

**Okres leczenia:** co najmniej 36 tygodni (9 miesięcy);

**Modyfikacja dawkowania:** możliwa redukcja dawki u chorych nietolerujących największej dawki 1800 mg/dobę, w celu kontroli zdarzeń niepożądanych  $\geq 2$ . stopnia: zmniejszenie liczby tabletek z 9 do 6/dobę, w sytuacji braku poprawy po 14 dniach – zmniejszenie z 6 do 3 tabletek/dobę, jeśli brak poprawy po 14 dniach – wstrzymanie leczenia i obserwacja chorego przez 14 dni; w przypadku złagodzenia nasilenia (lub ustąpienia) objawów zdarzeń niepożądanych w wyniku redukcji dawki, możliwe było ponowne wprowadzenie maksymalnego dawkowania (9 tabletek po 200 mg/dobę); w przypadku zdarzeń niepożądanych 1. stopnia, modyfikacja leczenia zależała od decyzji badacza;

**Dodatkowe leczenie:**

- **dozwolone:** prednizon  $\leq 10$  mg/dobę;
- **zabronione:** immunosupresanty lub inne leki przeciwzapalne/przeciwwłóknieniowe (cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, d-penicylamina, kolchicina, erytromycyna, interferony, acetylocysteina, takrolimus), inne leki eksperymentalne w terapii IPF.

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- włączano chorych rasy azjatyckiej
- zdiagnozowane IPF wg międzynarodowych wytycznych
- $Pa_{O_2} \geq 70$  mmHg w czasie spoczynku i  $Sp_{O_2} \leq 90$  podczas wysiłku, w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania
- wiek 25-75 lat

**Kryteria wykluczenia**

- zmniejszenie nasilenia objawów IPF w okresie 6 miesięcy przed badaniem;
- podejrzenie kliniczne idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc innego niż IPF
- współistniejąca rozedma płuc (w badaniu HRCT), nadciśnienie płucne, astma, gruźlica, sarkoidoza, rozstrzenie oskrzeli (poza drogami), aspergiloza lub infekcje dróg oddechowych
- niekontrolowana cukrzyca
- występowanie chorób towarzyszących: nowotworów, ciężkiej niewydolności wątroby, choroby nerek lub serca
- stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub doustnie prednizonu w dawce  $> 10$  mg/dzień w okresie 3 miesięcy przed badaniem
- terapia PIR
- ciąża lub karmienie piersią
- spodziewane problemy z przestrzeganiem protokołu lub brak możliwości ich przestrzegania/wyrażenia zgody na udział w badaniu

**SP2 (Azuma 2005)**

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia %VC (SD) [% wartości należnej]	Średnia najniższa Sp <sub>O2</sub> podczas 6MET (SD) [m]	Palenie w przeszłości, n (%)
PIR	72	64,0 (7,1)	62 (86)	81,6 (20,3)	87,1 (3,9)	57 (79)
PLC	35	64,3 (7,6)	33 (94)	78,4 (17,2)	87,1 (4,2)	30 (86)

**Wyjściowe różnice między grupami**  
Nie odnotowywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów

Liczba chorych:	Włączenie	Leczenie	Przerwanie leczenia					Ukończenie leczenia
			ogółem	AEs	decyzja pacjenta	zgon	inne	
PIR	73	bd.	16 (21,9%)	11 (15,1%)	3 (4,1%)	0 (0%)	2 (2,7%)	57 (78,1%)
PLC	36	bd.	8 (22,2%)	2 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (16,7%)	30 (83,3%)
<b>łącznie</b>	<b>109</b>	<b>bd.</b>	<b>24 (22,0%)</b>	<b>13 (11,9%)</b>	<b>3 (2,8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>8 (7,3%)</b>	<b>87 (79,8%)</b>

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna (PIR vs PLC: N = 72 vs N = 35)**
**Okres obserwacji: 36 tygodni**

- średnia bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET (SD) [p.p.]: 0,47 (3,88) vs -0,94 (3,36), p = 0,0722
  - podgrupa chorych kończących wyjściowy test 6MET bez wystąpienia Sp<sub>O2</sub> < 80% (n = 55 vs n = 25): 0,46 (3,99) vs -1,59 (3,40), p = 0,0305
- śmiertelność ogółem (odsetek zgonów): 0% vs 3%
- ostre zaostrzenie IPF: 0 (0%) vs 5 (14%), p = 0,0031
- średnia zmiana VC (SD) [l]: -0,03 (0,22) vs -0,13 (-0,19), p = 0,0366
- średnia zmiana TLC (SD) [l]: -0,05 (0,39) vs -0,09 (0,45), p = 0,6154
- średnia zmiana DL<sub>CO</sub> (SD) [ml/min/mmHg]: -0,57 (2,15) vs -1,19 (2,30), p = 0,2120
- średnia zmiana spoczynkowego Pa<sub>O2</sub> (SD) [mmHg]: -2,48 (10,30) vs -3,66 (10,43), p = 0,5981
- różnica pomiędzy grupami w ocenie zmian nasilenia duszności: nieistotna statystycznie, p = 0,6367

**Bezpieczeństwo (PIR vs PLC: N = 73 vs N = 36)**
**Okres obserwacji: 24 tygodnie**

- AEs ogółem: 72 (98,6%) vs 32 (88,9%), p = 0,04
- AEs występujące istotnie częściej w grupie PIR vs PLC: nadwrażliwość na światło: 43,8% vs 0%, p < 0,0001; dolegliwości żołądkowe: 30,1% vs 8,3%, p = 0,013; utrata łaknienia: 31,5% vs 5,6%, p = 0,003; nudności: 21,9% vs 5,6%, p = 0,0314, zmęczenie: 21,9% vs 2,8%, p = 0,0102; zwiększenie aktywności γ-GTP: 27,4% vs 8,3%, p = 0,0249

**Okres obserwacji: 36 tygodni:**

- przerwanie leczenia z powodu AEs: 11 (15,1%) vs 2 (5,6%), p = 0,2132, najczęściej z powodu reakcji nadwrażliwości na światło: 5 (6,8%) vs 0 (0%), p = 0,1686

**Uwagi**

- randomizacja – blokowa (po 6 chorych), w stosunku 2:1 (PIR:PLC)
- podwójne zaślepienie – nie przedstawiono opisu metody podwójnego zaślepienia
- w wyniku analizy zmian dodatkowych punktów końcowych komisja przestrzegająca bezpieczeństwa przebiegu badania ze względów etycznych podjęła decyzję o przedwczesnym zakończeniu próby po 6 miesiącach; jednak z uwagi na czas potrzebny do pozyskania i analizy wystarczającej ilości danych, chorzy kontynuowali terapię – całkowity okres leczenia u wszystkich chorych wyniósł co najmniej 9 miesięcy i został uwzględniony w głównej analizie
- ocena skuteczności klinicznej – populacja chorych, którzy nie naruszyli kryteriów włączenia (FAS)
- ocena bezpieczeństwa – populacja chorych włączonych do badania

**SP2 (Azuma 2005)**

- brakujące dane zastępowano ostatnim dostępnym pomiarem
- chorych włączano w okresie od listopada 2000 do stycznia 2001 r.

**Tabela 143. Charakterystyka (critical appraisal) badania SP3.**
**SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)**

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	73 (Japonia)
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>W celu uzyskania 80% mocy statystycznej badania do wykazania istotnej statystycznie, na poziomie <math>p = 0,10</math> dla porównań dwustronnych, różnicy pomiędzy grupą PIR<sub>1800</sub> a grupą placebo w ocenie zmian najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET, do badania należało włączyć 200 chorych (po 100 w każdej z grup); uwzględniając grupę z niższą dawką pirfenidonu (PIR<sub>1200</sub>) w badaniu należało włączyć 250 chorych;</p> <p>Po rozpoczęciu badania zmieniono główny punkt końcowy z oceny zmian najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET na ocenę zmian VC, bez zmiany oszacowania wielkości populacji; badanie zachowało co najmniej 80% moc do wykazania istotnej różnicy zmian VC pomiędzy grupami</p> <p>Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) pirfenidonu nad placebo w ograniczaniu ubytku pojemności życiowej płuc (VC) po 52 tygodniach leczenia;</p> <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,10</math> (dla porównań dwustronnych);</p> <p>W analizie głównego punktu końcowego, oraz w ocenie zmian Sp<sub>O2</sub>, zastosowano test ANCOVA z wyjściowymi wartościami VC jako kowariatą; w analizie pozostałych punktów końcowych użyto testu jednoczynnikowej ANOVY; częstość występowania analizowano z użyciem dokładnego testu Fischera; analizę PFS przeprowadzono z zastosowaniem testu log-rank i metody Kaplana-Meiera</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana pojemności życiowej płuc (VC) w 52. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości początkowych</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET</li> <li>• zmiana TLC</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• zmiana nasilenia kaszlu i duszności wg klasyfikacji Hough-Jones'a</li> <li>• zmiana %DL<sub>CO</sub></li> <li>• zmiana najniższej saturacji (Sp<sub>O2</sub>) podczas 6MWT</li> <li>• zmiana ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (Pa<sub>O2</sub>)</li> <li>• ostre zaostrzenie IPF</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	
<b>Interwencja i komparatory</b>	

- **PIR:** pirfenidon, 3 × 200 mg (2 tyg.) → 3 × 400 mg (2 tyg.) → 3 × 600 mg (48 tyg.), doustnie
- **PLC:** placebo dopasowane do pirfenidonu

**Okres leczenia:** 52 tygodnie;

**SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)**
**Dodatkowe leczenie:**

- **dozwolone:** prednizon  $\leq 10$  mg/dobę;
- **zabronione:** immunosupresanty (w tym: azatiopryna, cyklofosfamid, d-penicylamina, metotreksat, cyklosporyna, takrolimus, interferony), leki eksperymentalne w terapii IPF

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• włączano chorych rasy azjatyckiej</li> <li>• zdiagnozowane IPF wg międzynarodowych kryteriów;</li> <li>• <math>\geq 5\%</math> różnica między spoczynkowym Sp<sub>O2</sub> a z najniższą wartością Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET</li> <li>• najniższa wartość Sp<sub>O2</sub> mierzona w trakcie testu wysiłkowego 6MET wynosząca <math>\geq 85\%</math></li> <li>• wiek 27-75 lat</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie nasilenia objawów choroby w okresie 6 miesięcy przed badaniem</li> <li>• kliniczne cechy idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc innego niż IPF</li> <li>• potwierdzone nadciśnienie płucne, astma, gruźlica, rozstrzeń rozstrzenie oskrzeli, aspergiloza lub inna poważna (<i>severe</i>) infekcja układu oddechowego</li> <li>• stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub doustnych kortykosteroidów w dawce <math>&gt; 10</math> mg/dzień w czasie 3 miesięcy przed badaniem</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia %VC (SD) [% wartości należnej]	Średnia najniższa Sp <sub>O2</sub> podczas 6MET (SD) [m]	Palenie w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	108	65,4 (6,2)	85 (78,7)	77,3 (16,8) (n = 106)	89,0 (2,3)	81 (75,0)
<b>PLC</b>	104	64,7 (7,3)	81 (77,9)	79,1 (17,4)	89,0 (2,0)	70 (67,3)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Większość wyjściowych charakterystyk chorych była zbliżona pomiędzy grupami, z wyjątkiem istotnej różnicy w odsetku chorych palących obecnie, w przeszłości lub nigdy ( $p = 0,07$ , według poziomu istotności statystycznej przyjętego w badaniu –  $p = 0,10$ )

Liczba chorych:	Ran-domi-zacja	FAS	Przerwanie badania					Ukończenie badania
			ogółem	AEs	wycofanie zgody	utrata z obserwacji	inne	
<b>PIR</b>	110	108	40/108 (37,0%)	15/108 (13,8%)	0/108 (0%)	0/108 (0%)	25/108 (23,1%)	68/108 (63,0%)
<b>PLC</b>	109	104	31/104 (29,8%)	7/104 (6,7%)	0/104 (0%)	0/104 (0%)	24/104 (21,2%)	73/104 (70,2%)
<b>łącznie</b>	219	212	71/212 (33,5%)	22/212 (10,4%)	0/212 (0%)	0/212 (0%)	49/212 (23,1%)	141/212 (66,5%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna (PIR vs PLC: N = 108 vs N = 104)**
**Okres obserwacji: 52 tygodnie**

- średnia zmiana VC (SE) [l] (N = 104 vs N = 103): -0,09 (0,02) vs -0,16 (0,02), MD = 0,07 (SE: 0,03),  $p = 0,0416$
- średnia bezwzględna zmiana najniższej Sp<sub>O2</sub> podczas 6MET (SE) [p.p.] (N = 99 vs N = 100): -1,70 (0,35) vs -1,53 (0,35), MD = -0,17 (SE: 0,50),  $p = 0,7393$
- średnia zmiana DL<sub>CO</sub> [ml/min/mmHg]: -0,88 vs -1,36, MD = 0,48,  $p = 0,2317$
- średnia zmiana TLC [l]: -0,16 vs -0,20, MD = 0,04,  $p = 0,5344$
- średnia zmiana spoczynkowego Pa<sub>O2</sub> [mmHg]: -2,09 vs -3,85,  $p = 0,2433$
- ostre zaostrzenie IPF: 6 (5,6%) vs 5 (4,8%)
- PFS: HR = 0,45 (95% CI: 0,11; 0,79);  $p = 0,028$  (*InterMune 2014a*)

**Bezpieczeństwo (PIR vs PLC: N = 109 vs N = 107)**
**Okres obserwacji: 52 tygodnie**

- AEs ogółem: 109 (100,0%) vs 106 (99,1%),  $p = 0,50$



**SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)**

- AEs występujące istotnie częściej w grupie PIR vs PLC: reakcja nadwrażliwości na światło: 56 (51,4%) vs 24 (22,4%),  $p < 0,01$ ; utrata łaknienia: 18 (16,5%) vs 3 (2,8%),  $p < 0,01$ ; zawroty głowy: 8 (7,3%) vs 1 (0,9%),  $p = 0,04$ ; zwiększenie aktywności  $\gamma$ -GTP: 25 (22,9%) vs 10 (9,3%),  $p < 0,01$
- wycofanie z badania z powodu AEs, z wykluczeniem ostrych zaostżeń IPF (N = 108 vs N = 104): 15 (13,9%) vs 7 (6,7%), najczęściej z powodu: reakcji nadwrażliwości na światło: 3 (2,8%) vs 0 (0%)
- AEs występujące istotnie rzadziej w grupie PIR vs PLC: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 54 (49,5%) vs 70 (65,4%),  $p = 0,02$ ; zakażenie górnych dróg oddechowych: 1 (0,9%) vs 9 (8,4%),  $p < 0,01$ ;

**Uwagi**

- w badaniu wyróżniono 2 grupy z udziałem pirfenidonu – podawanego w dawce 1200 mg/dobę (PIR<sub>1200</sub>) lub 1800 mg/dobę (PIR<sub>1800</sub>); mniejsza dawka leku nie odpowiadała zalecanemu dawkowaniu u chorych rasy azjatyckiej, dlatego nie została uwzględniona w niniejszym raporcie
- w dodatkowych publikacjach przedstawiono ocenę skuteczności klinicznej w podgrupach chorych w celu określenia subpopulacji uzyskującej największe korzyści z leczenia pirfenidonem (Azuma 2011), oraz analizę znaczenia 5% zmian pojemności płuc w ocenie skuteczności leczenia (zamiast 10% zmian zastosowanych w głównej analizie badania SP3) (Taniguchi 2011)
- randomizacja – w stosunku 2:1:2 (PIR<sub>1800</sub>:PIR<sub>1200</sub>:PLC), za pomocą zmodyfikowanej metody minimalizacji polegającej na rzucie monetą w celu zbalansowania wyjściowej Sp<sub>O2</sub> pomiędzy grupami
- podwójne zaślepienie – tabletki placebo dopasowane do pirfenidonu pod względem cech fizycznych
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji, którzy rozpoczęli leczenie i mieli dostępne dane z okresu obserwacji (FAS)
- ocena bezpieczeństwa – nie podano definicji; wiadomo, że w ocenie uwzględniono 109 chorych w grupie PIR<sub>1800</sub> i 107 chorych w grupie PLC
- chorych włączano w okresie od lipca 2004 do sierpnia 2005 r.

### 3.7.2. Badania bez randomizacji

#### 3.7.2.1. Badania bez grupy kontrolnej

Tabela 144. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arai 2014.

Arai 2014			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji: 400 (zakres: 12-885) dni
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Japonia)	<b>Sponsor</b>	grant the Diffuse Lung Diseases Research Group from Ministry of Health, Labour, and Welfare i grant the National Hospital Organization, Japan
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. W celu oceny korelacji między odpowiedzią na pirfenidon, a stopniem ciężkości IPF wykorzystano test Fishera i testem korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .		
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> dzienna dawka leku zwiększana co 2 tygodnie stopniowo z 600 do 1800 mg. Mediana dawki maksymalnej leczenia wynosiła 1800 (zakres: 600-1800) mg, a mediana dawki końcowej 1200 (zakres: 600-1800) mg. <b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. <b>Dodatkowe leczenie:</b> inhibitory pompy protonowej (46,3%), leki ochraniające błonę śluzową żołądka (53,7%)		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z IPF</li> </ul>		

Arai 2014						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>włączenie między 1 stycznia 2009 a 1 stycznia 2011</li> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Diagnoza kliniczna/chirurgiczna, n (%)	Mediana %VC (IQR) [%]	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	41	70 (65,5-75,5)	34 (83%)	23 (56%)/ 18 (44%)	66,7 (54,8-77,8)	30 (73%)
<b>Przeptyw chorych</b>	W badaniu opisano 41 chorych. Leczenie zakończyło przedwcześnie 34,1% chorych – przyczyny: utrata łaknienia (14,6%), progresja choroby (łącznie z ostrym zaostrzeniem, 17,1%) oraz przeniesienie do innego szpitala (4,9%). Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.					
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fizyczna poprawa: 4/41 (9,8%)</li> <li>radiologiczna poprawa: 2/41 (4,9%)</li> <li>poprawa objawów: 11/41 (26,8%)</li> <li>wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy rodzajem odpowiedzi na leczenie a stopniem ciężkości choroby, <math>p_{\text{Fischera}} = 0,025</math></li> <li>u chorych z I i II stopniem ciężkości IPF zmiana VC (l/rok) uległa znamiennej redukcji (n = 10, p = 0,0039); takiego efektu nie odnotowano u pacjentów z III i IV stopniem ciężkości (n = 11, p = 0,1748)</li> <li>ostre zaostrzenie IPF: 4/41 (9,8%)</li> </ul>					
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek AEs: 31/41 (75,6%)</li> <li>utrata łaknienia (<i>anorexia</i>) i/lub nudności: 24/41 (58,5%)</li> <li>pozostałe AEs: nadwrażliwość na światło (12,2%), skórne reakcje alergiczne (4,9%), senność (4,9%), fobofobia (2,4%), zawroty głowy (2,4%), biegunka (2,4%)</li> <li>przerwanie leczenia z powodu AEs: 15/41 (34,1%); z powodu: utraty łaknienia (<i>anorexia</i>)/nudności (14,6%), progresji choroby (w tym ostre zaostrzenie objawów) (17,1%) i przeniesienia do innego szpitala (4,9%)</li> <li>zgon z powodu progresji choroby: 6/41 (14,6%)</li> </ul>					
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie było ukierunkowane na ocenę zależności między odpowiedzią na pirfenidon i działaniami niepożądanymi, a stopniem ciężkości choroby</li> <li>ciężkość choroby oceniano według japońskich wytycznych</li> <li>stosowanie przez chorych inhibitorów pompy protonowej w celu kontroli chorób współistniejących, w ocenie autorów stanowiło ograniczenie badania</li> </ul>					

Tabela 145. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bonella 2013.

Bonella 2013			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	Średnia (zakres): 60 (7-321) tyg.
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Niemcy)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. Do analizy wykorzystano test t, test $\chi^2$ oraz estymator Kaplana-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .		
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> nie przedstawiono szczegółowego dawkowania (jednak podano, że wszyscy pacjenci osiągnęli dawkowanie 2403 mg/dzień). <b>Modyfikacja dawki:</b> nie przedstawiono.		



**Bonella 2013**

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Dodatkowe leczenie:</b> steroidy (16%), NAC (13%), NAC i steroidy (35%), brak dodatkowego leczenia (35%).				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>łagodna lub umiarkowana postać IPF</li> <li>leczenie pirfenidonem w okresie 2006 do 2012 r.</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość %FVC (SD) [%]	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	45	69 (7)	41 (91,1%)	61 (15)	28 (62%)
<b>Przeptyw chorych</b>	W badaniu opisano 45 chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji. Wiadomo, że z oceny odpowiedzi na leczenie i analizy statystycznej wykluczono 5 (11,1%) chorych, których okres obserwacji wynosił < 3 miesiące.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>śmiertelność ogółem: 10 (22,2%)</li> <li>śmiertelność związana z IPF: 6 (13,3%)</li> <li>mediana przeżycia całkowitego wyniosła 3,8 lat</li> <li>istotna redukcja spadku %VC po 6 miesiącach terapii PIR (p = 0,006)</li> <li>choroba stabilna: 28 (70%)</li> <li>progresja choroby: 12 (30%)</li> <li>ostre zaostrzenie IPF: 10 (22,2%)</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek AEs: 26 (58%)</li> <li>najczęstsze AEs: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (38%), nudności (33%) i utrata apetytu (27%)</li> <li>redukcja dawki z powodu AEs: 8 (18%)</li> <li>tymczasowe przerwanie leczenia z powodu AEs: 15 (33%)</li> <li>zakończenie leczenia z powodu AEs: 6 (13%)</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres zbierania danych: 2006-2012 r.</li> </ul>				

Tabela 146. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chaudhuri 2014.

**Chaudhuri 2014**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	16 miesięcy (odcięcie danych dla oceny skuteczności klinicznej po 9 mies.) + 9 mies. obserwacji przed rozpoczęciem leczenia; łącznie: 25 mies.
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Wielka Brytania)	<b>Sponsor</b>	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. Przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05.		
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> podawany zgodnie ze wskazaniami producenta (w ramach programu NPP, z ang. <i>Named Patient Program</i> ). <b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs. <b>Dodatkowe leczenie</b> (w momencie rozpoczęcia stosowania pirfenidonu): prednizon w średniej dawce 10 mg (17%), NAC (12%), prednizon i NAC (23%); długoterminowa terapia tlenem (18%), terapia tlenem w warunkach ambulatoryjnych (10%), brak terapii tlenowej (72,%).		

**Chaudhuri 2014**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF (zgodnie z kryteriami ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>• %FVC &gt; 50% i/lub %DL<sub>CO</sub> &gt; 35% wartości należnej</li> <li>• leczenie pirfenidonem w okresie wrzesień 2011 do styczeń 2013 r.</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość %FVC (zakres) [%]	Średnia wartość %DL <sub>CO</sub> (zakres) [%]
<b>PIR</b>	40	65,8 (48-80)	28 (70%)	77,3 (46-146)	42,4 (14-81)
<b>Przebieg chorych</b>	Do badania włączono 40 chorych. Leczenie do momentu zakończenia okresu badania kontynuowało 21 (52%) chorych. Z powodu AEs leczenie zakończyło przedwcześnie 15% chorych.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność ogółem: 12/40 (30%)</li> <li>• śmiertelność związana z IPF: 11/40 (25%)</li> <li>• średni ubytek należnej wartości FVC w 9. mies. leczenia vs 9. mies. przed rozpoczęciem leczenia (SE) [p.p./miesiąc]: -0,197 (0,231) (n = 15) vs -1,043 (1,605) (n = 11)</li> <li>• średni ubytek należnej wartości DL<sub>CO</sub> w 9. mies. leczenia vs 9. mies. przed rozpoczęciem leczenia (SE) [p.p./miesiąc]: 0,1 (0,367) (n = 15) vs -1,427 (1,568) (n = 11)</li> <li>• ostre zaostrzenie IPF: 12,8%</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek AEs: 23/40 (58%)</li> <li>• najczęstsze AEs: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (87%)</li> <li>• inne AEs: wysypka (10,3%), odma płucna (2,6%)</li> <li>• zakończenie leczenia z powodu AEs: 6/40 (15%)</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla 9 miesięcy leczenia pirfenidonem, które porównywano z wartościami z okresu 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonem</li> </ul>				

Tabela 147. Charakterystyka (critical appraisal) badania Harari 2015.

<b>Harari 2015</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	2 lata, w tym 1 rok przed i 1 rok po rozpoczęciu terapii pirfenidonem
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	12 (Włochy)	<b>Sponsor</b>	brak
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji; Wyniki prezentowano za pomocą statystyk opisowych; w ocenie istotności statystycznej zmian parametrów spirometrii i dystansu pokonywanego podczas 6MWT zastosowano mieszane modele liniowe dla powtarzanych pomiarów		
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PIR</b>: pirfenidon, 2403 mg/dobę u 82,9% chorych lub w zredukowanej dawce u 17,1% chorych;</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie</b> (wyjściowo): kortyzon (58,6%), azatiopryną (24,2%), NAC (41,4%)		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• do badania włączano 12 ośrodków z Włoch, w których leczono co najmniej 3 chorych z IPF w ramach programu NPP</li> <li>• chorzy z łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią IPF, z dostępnymi danymi na temat zmian parametrów czynności płuc z okresu 1 roku przed i 1 roku po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem (w tym pacjenci leczeni w badaniach <i>CAPACITY</i>, a następnie w ramach programu NPP);</li> <li>• z analizy nie wykluczano chorych otrzymujących steroidy, azatioprynę lub NAC przed rozpoczęciem terapii pirfenidonem</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>		

**Harari 2015**

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie FVC% (SD) (zakres) [%]	Średnie %DL <sub>CO</sub> (SD) (zakres) [%]
<b>PIR</b>	128	69 (7)	96 (75,0%)	75 (18) (35-143); %FVC < 50%: 2 (1,6%)	47 (15) (17-120) <sup>#</sup> ; %DL <sub>CO</sub> ≤ 35%: 19 (14,8%) <sup>#</sup>
<b>Przeptyw chorych</b>	Do badania włączono 128 chorych, z uwagi na retrospektywny charakter analizy nie podano informacji o chorych utraconych z obserwacji  Sposób prezentacji danych: 1 rok po vs 1 rok przed rozpoczęciem terapii PIR  <b>Populacja ogółem (N = 128):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowy spadek %FVC: średnia: -1,3% vs -6,3%, MD = 4,9 p.p., p = 0,065</li> <li>• procentowy spadek %DL<sub>CO</sub>: średnia: -14,9% vs -7,8%, MD = -7,1 p.p., p = 0,249</li> <li>• procentowa zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: średnia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z suplementacją tlenem: 1,0% vs -11,1%, MD = 12,1 p.p., p = 0,280</li> <li>○ bez suplementacji tlenem: -2,6% vs -4,4%, MD = 1,8 p.p., p = 0,661</li> </ul> </li> <li>• zwiększenie %FVC o &gt; 10%: 16 (12,5%)</li> </ul> <b>Wyjściowe %FVC &gt; 75%:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowy spadek %FVC: średnia: -3,3% vs -1,1%, MD = -2,2 p.p., p = 0,332</li> <li>• procentowy spadek %DL<sub>CO</sub>: średnia: -11,8% vs -7,3%, MD = -4,5 p.p., p = 0,605</li> <li>• procentowa zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: średnia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z suplementacją tlenem: 7,3% vs -17,4%, MD = 24,7 p.p., p = 0,248</li> <li>○ bez suplementacji tlenem: 2,1% vs -6,5%, MD = 8,5 p.p., p = 0,134</li> </ul> </li> </ul> <b>Wyjściowe %FVC ≤ 75%:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowy spadek %FVC: średnia: 0,0% vs -12,7%, MD = 12,7 p.p., p = 0,006</li> <li>• bezwzględny spadek %DL<sub>CO</sub>: średnia: -18,6% vs -10,4%, MD = -8,2 p.p., p = 0,279</li> <li>• procentowa zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: średnia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z suplementacją tlenem: -2,0% vs -8,3%, MD = 6,3 p.p., p = 0,611</li> <li>○ bez suplementacji tlenem: -8,8% vs -2,2%, MD = -6,6 p.p., p = 0,339</li> </ul> </li> </ul> <b>Choroba w I stadium wg indeksu GAP (N = 48):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowy spadek %FVC: średnia: -4,7% vs -2,3%, MD = -2,4 p.p., p = 0,713</li> <li>• procentowy spadek %DL<sub>CO</sub>: średnia: -14,8% vs -6,9%, MD = -7,9 p.p., p = 0,113</li> <li>• procentowa zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: średnia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z suplementacją tlenem: -15,3% vs 8,8%, MD = -24,1 p.p., p = 0,207</li> <li>○ bez suplementacji tlenem: 0,1% vs -4,1%, MD = 4,2 p.p., p = 0,513</li> </ul> </li> </ul> <b>Choroba w II/III stadium wg indeksu GAP (N = 72):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowy spadek %FVC: średnia: -1,4% vs -9,1%, MD = 7,7 p.p., p = 0,007</li> <li>• procentowy spadek %DL<sub>CO</sub>: średnia: -14,6% vs -12,8%, MD = -1,9 p.p., p = 0,897</li> <li>• procentowa zmiana dystansu pokonywanego w 6MWT [m]: średnia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z suplementacją tlenem: 7,9% vs -26,7%, MD = 34,5 p.p., MD = 0,021</li> <li>○ bez suplementacji tlenem: -5,8% vs -3,8%, MD = -2,0 p.p., p = 0,771</li> </ul> </li> </ul>				
<b>Skuteczność kliniczna</b>					
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu przedstawiano analizę w podgrupach chorych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z chorobą łagodną: %FVC ≤ 75% lub stopień I wg klasyfikacji GAP</li> <li>○ z chorobą umiarkowaną do ciężkiej: %FVC &gt; 75% lub stopień II/III wg klasyfikacji GAP</li> </ul> </li> <li>• klasyfikacja GAP – ocena zaawansowania IPF na podstawie zmiennych: płeć (<i>gender</i>) – wiek (<i>age</i>) – czynność płuc (<i>physiology</i>), w zakresie od 0 do 8 punktów, gdzie wynik 0-3 oznacza I stadium, 4-5 stadium II, a 6-8 stadium III choroby</li> </ul>				

# dla 120 chorych.

Tabela 148. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ogura 2015.

Ogura 2015					
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	do 2 lat	
<b>Skala NICE</b>	5/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	394 (Japonia)		<b>Sponsor</b>	Shionogi & Co., Ltd.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji.</p> <p>W celu minimalizacji wpływu brakujących danych na ocenę efektywności wykorzystano mieszany model powtórzeń losowych (z procentową zmianą VC od wartości początkowej jako zmienną objaśnianą i każdym punktem czasowym jako efektem stałym). Do oceny częstości ostrych zaostrzeń i śmiertelności stosowano test <math>\chi^2</math>, a do oceny trendu liniowego test Cochrańa-Armitage'a. Przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>.</p>				
<b>Interwencja</b>	<p><b>Pirfenidon:</b> dawka zwiększana przez okres 4 tygodni do maksymalnej 1800 mg (podawana trzy razy dziennie w formie 200 mg tabletek, doustnie po posiłku); średni czas leczenia: 366,4 (SD: 279,6) dni</p> <p><b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> kortykosteroidy (45%), immunosupresanty (18%) i N-acetylocysteina lub pochodne cysteiny (20,5%); ponadto chorzy mogli stosować także leki żołądkowo-jelitowe, w tym agonistów receptora histaminowego H<sub>2</sub>, inhibitory pompy protonowej, środki ochraniające błony śluzowe oraz leki prokinetyczne.</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS oraz japońskich kryteriów diagnostycznych)</li> <li>włączenie między grudniem 2008 a październikiem 2009 r.</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD); zakres [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie VC% (SD); zakres [%]	Średnie VC (SD); zakres [ml]
<b>PIR</b>	1371	69,5 (8,5); 13-93	1047 (76,4%)	66,1 (19,1); 19,6-128,5	2014,4 (690,4); 570-4490
<b>Przeływ chorych</b>	<p>Do badania włączono 1385 chorych, z czego w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1371 pacjentów (99%) – u 3 chorych stwierdzono błędy w procesie włączenia do badania, a 11 chorych nie miało wymaganych danych. Po 12 miesiącach leczenie pirfenidone kontynuowało 48,7% populacji oceny bezpieczeństwa – do najczęstszych przyczyn przerwania terapii należały: AEs (24,3%), progresja choroby (łącznie z ostrymi zaostrzeniami, 14,7%) i żądanie pacjenta (5,3%). Odpowiednio dla 1344 (97%) i 539 (39%) chorych dysponowano danymi na temat występowania ostrych zaostrzeń IPF i VC, a dla 1332 (96%) i 1371 (99%) na temat ostrych zaostrzeń i śmiertelności. Nie podano informacji na temat pacjentów utraconych z obserwacji.</p>				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>śmiertelność ogółem: 306/1371 (22,3%)</li> <li>śmiertelność związana z IPF: 246/1371 (17,9%)</li> <li>ostre zaostrzenie IPF: 170/1332 (12,8%)</li> <li>średnia zmiana %VC [%]: -4,70 (SD: 0,82)</li> <li>choroba stabilna: 138/224 (61,6%)</li> <li>poprawa choroby: 27/224 (12,1%)</li> <li>pogorszenie choroby: 59/224* (26,3%)</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek AEs: 885 (64,6%)</li> <li>najczęstsze AEs: utrata apetytu (27,9%), nadwrażliwość na światło (14,4%) i nudności (8,0%)</li> <li>najczęstsze ciężkie (<i>serious</i>) AEs: utrata apetytu (1,2%), odma (0,6%) i pogorszenie IPF (0,6%)</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkość choroby oceniano według japońskich wytycznych</li> <li>w publikacji przedstawiono wyniki do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia pirfenidone;</li> <li>w analizie nie uwzględniono chorych z brakującymi danymi</li> <li>średnią zmianę VC oceniono u pacjentów leczonych <math>\geq 6</math> miesięcy i z <math>\geq 1</math> pomiarem VC po</li> </ul>				

**Ogura 2015**

- podaniu pirfenidonu
- zmienne katagoryczne dotyczące oceny VC, kaszlu i duszności oceniono u chorych leczonych  $\geq 6$  miesięcy oraz z pomiarem VC początkowym i po 12 miesiącach terapii

Tabela 149. Charakterystyka (critical appraisal) badania Okuda 2013.

Okuda 2013					
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	19 mies.(6 przed i 13 po rozpoczęciu terapii pirfenidonem)	
<b>Skala NICE</b>	5/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC	
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Japonia)		<b>Sponsor</b>	bd.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. W analizie zmiennych numerycznych wykorzystano test t oraz test $\chi^2$ . Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .				
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> dawkę zwiększano w ciągu pierwszych 28 dni, aż do osiągnięcia 1800 mg/dzień. <b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja dawki leku w celu kontroli AEs. <b>Dodatkowe leczenie</b> (w trakcie stosowania pirfenidonu): 42%, w tym leki sterydowe (25%), leki sterydowe i immunosupresanty (17%).				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>• leczenie pirfenidonem między 1 grudnia 2008 a 31 marca 2011 r.</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość %FVC (SD) [%]	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	76	70,5 (8,3)	60 (79%)	65,3 (16,1)	60 (79%)
<b>Przebieg chorych</b>	W badaniu opisano 76 chorych. Leczenie zakończyło przedwcześnie 34,2% chorych – przyczyny: AEs (18,4%) oraz słabego ogólnego stanu zdrowia, który utrudniał choremu doustne przyjmowanie leku. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana FVC (SE) [ml] (n = 36):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 mies. przed vs rozpoczęcie leczenia PIR: -188 (34), <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>○ 6 mies. po rozpoczęciu leczenia vs 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia PIR: -207 (32)</li> <li>○ po 6 miesiącach leczenia PIR odnotowano istotne zmniejszenie redukcji FVC</li> <li>○ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zmianami FVC w podgrupach chorych niestosujących vs stosujących dodatkowo kortykosteroidy i/lub immunosupresanty</li> </ul> </li> <li>• średnia bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> (SE) [p.p.] (n = 24):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 miesięcy przed vs rozpoczęcie leczenia PIR: -8,5 (3,0), <math>p = 0,01</math></li> <li>○ 6 mies. przed vs 6 mies. po rozpoczęciu leczenia PIR: -7,9 (3,4)</li> <li>○ po 6 miesiącach leczenia PIR odnotowano istotne zmniejszenie redukcji %DL<sub>CO</sub></li> </ul> </li> <li>• ostre zaostrzenie IPF: 4 (5,3%); 2 (2,6%) chorych zmarło z powodu ostrego zaostrzenia IPF</li> </ul>				

**Okuda 2013**

<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem AEs: 84,2%</li> <li>zakończenie leczenia z powodu AEs: 18,4%</li> <li>utrata łaknienia (<i>anorexia</i>): 42% (w większości przypadków łagodna)</li> <li>nadwrażliwość na światło: 18%</li> <li>inne AEs występujące u &gt; 10% chorych: zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-GTP (22,4%), zwiększenia aktywności AST (17,1%)/ALT (18,4%), zmęczenie (14,5%), nudności (11,8%) i ucisk żołądka (11,8%)</li> <li>wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane ustąpiły i nie pozostawiły żadnych następstw klinicznych</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza bezpieczeństwa – wszyscy włączeni pacjenci, wykonywana od rozpoczęcia leczenia przez 13 miesięcy (lub do 4 tygodni po przedwczesnym zakończeniu terapii)</li> <li>analiza skuteczności – chorzy z wykonanymi co najmniej 3 pomiarami funkcji płuc: na 6 miesięcy przed, w momencie wdrożenia leczenia pirfenidonem oraz 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia</li> </ul>

Tabela 150. Charakterystyka (critical appraisal) badania Oltmanns 2014.

Oltmanns 2014					
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej			<b>Okres obserwacji</b>	Okres obserwacji: do 30 miesięcy, w tym: do 12 mies. przed rozpoczęciem leczenia + do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; okres leczenia: średnia (SD): 11 (7) mies.
<b>Skala NICE</b>	5/8			<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Niemcy)			<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. Zmiany od wartości wyjściowej po rozpoczęciu leczenia analizowano z wykorzystaniem testu t. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .				
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> leczenie rozpoczynano zgodnie z zaleceniami producenta – dawkę zwiększano stopniowo w ciągu 2 tyg. od 801 mg do 2403 mg/dzień w podziale na 3 podania. <b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia w celu kontroli AEs. <b>Dodatkowe leczenie</b> (w trakcie stosowania pirfenidonu): NAC: 19% (12/61), NAC + GKS: 8% (5/61), GKS: 7% (4/61); leki stosowane w celu kontroli AEs (np. leki prokinetyczne, balsamy do skóry) lub obserwacja chorych.				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>postać łagodna do umiarkowanej IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>leczenie pirfenidonem między majem 2011 a czerwcem 2013 r.</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas od diagnozy choroby do rozpoczęcia leczenia (SD) [mies.]	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	63	68 (7)	47 (75%)	21 (24)	41 (65%)
<b>Przebieg chorych</b>	Do badania włączono 63 chorych – 2 (3%*) chorych utracono z obserwacji, stąd w analizie uwzględniono 61 chorych. Leczenie zakończyło przedwześnie 46% chorych – przyczyny: AEs (11%), zgon (11%), progresja choroby (8%); były częstsze u chorych bez choroby niedokrwiennej serca, wola pacjenta (3%) i przeszczep płuc (2%).				



**Oltmanns 2014**

<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelności ogółem: 12/61 (20%), czas do wystąpienia zgonu [mies.]: średnia (SD): 31 (20)</li> <li>• śmiertelność związana z IPF: 5/61 (8%)</li> <li>• średnia bezwzględna zmiana %FVC (SD) [p.p.] (n = 39):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia PIR: -0,3 (9)</li> <li>○ 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia PIR: -3 (11)</li> </ul> </li> <li>• średnia bezwzględna zmiana %DL<sub>CO</sub> (SD) [p.p.] (n = 39):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia PIR: -4 (10)</li> <li>○ 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia PIR: -9 (9)</li> </ul> </li> <li>• choroba stabilna: 24/39 (62%)</li> <li>• progresja choroby: 15/39 (38%), czas do progresji choroby [mies.] (N = 61): średnia (SD): 8 (5)</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek AEs: 52/61 (85%)</li> <li>• żołądkowo-jelitowe AEs: 36/61 (59%)</li> <li>• zmęczenie: 33/61 (54%)</li> <li>• utrata masy ciała: 18/61 (30%)</li> <li>• skórne AEs: 17/61 (28%)</li> <li>• fototoksyczne AEs: 7/61 (11%)</li> <li>• niefototoksyczne AEs: 8/61 (13%)</li> <li>• zwiększenie aktywności transaminaz: 12/61 (20%)</li> <li>• zaburzenia snu: 4/61 (7%)</li> <li>• całkowite przerwanie leczenia z powodu AEs: 12/61 (20%)</li> <li>• wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 12/61 (20%)</li> <li>• <i>compliance</i>: 89%</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowo pirfenidon stosowano w ramach programu NPP (z ang. <i>Named Patient Program</i>, w okresie pomiędzy majem 2011 a połową września 2011 r., przed zarejestrowaniem leku w Unii Europejskiej)</li> <li>• do analizy czynności płuc włączano pacjentów z co najmniej 3-miesięcznym okresem obserwacji</li> <li>• chorzy utraceni z obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>) byli wykluczeni z analiz: bezpieczeństwa, stosowania się do zaleceń lekarskich oraz oceny czynności płuc</li> <li>• progresja choroby – ubytek %FVC o <math>\geq 10\%</math> i/lub redukcja %DL<sub>CO</sub> o <math>\geq 15\%</math></li> <li>• stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) – przyjmowanie zalecanej dawki pirfenidonu 2403 mg/dobę</li> </ul>

Tabela 151. Charakterystyka (critical appraisal) badania Wijssenbeek 2015.

Wijssenbeek 2015			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	18 miesięcy (6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonu i do 12. miesiący terapii)
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	3 (Belgia i Holandia)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. Odsetek chorych z $\geq 10\%$ redukcją %FVC lub zgonem oceniano w 3-miesięcznych interwałach do 12. miesiąca terapii posługując się wszystkimi dostępnymi danymi (nie stosowano cenzorowania); dodatkowo przeprowadzono analizę Kaplana-Meiera z cenzorowaniem chorych w momencie ostatniej oceny FVC. Jeśli było to możliwe porównywano wyniki %FVC i %DL <sub>CO</sub> w okresie 6. miesięcy przed, w momencie rozpoczęcia i 6. miesięcy po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem za pomocą testu t dla par wiązanych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .		
<b>Interwencja</b>	<b>Pirfenidon:</b> dawka początkowa 801 mg/dzień (3 × 1 tabletkę po 267 mg), po tygodniu 1602		

**Wijsenbeek 2015**

	mg/dzień (3 × 2 tabletki po 267 mg), po kolejnym tygodniu 2403 mg/dzień (3 × 3 tabletki po 267 mg).				
	<b>Modyfikacja dawki:</b> redukcja w celu kontroli AEs.				
	<b>Dodatkowe leczenie:</b> nie podano.				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS/JRS/ALAT)</li> <li>chorzy leczeni pirfenidonem w ramach programu NPP między kwietniem 2011, a październikiem 2013 r.</li> <li>%FVC ≥ 50% i %DL<sub>CO</sub> ≥ 30% wartości należnej</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min)</li> <li>ciężka niewydolność wątroby</li> <li>uzależnienie od alkoholu</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie %FVC (SD) [%]	Średnie %DL <sub>CO</sub> (SD) [%]
<b>PIR</b>	63	66,8 (8,9)	53 (84,1%)	75,0 (16,5)	47,9 (12,4)
<b>Przebieg chorych</b>	Do badania włączono 63 chorych. Leczenie pirfenidonem z powodu AEs zakończyło 19,0% chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>śmiertelność ogółem: 6 (9,5%)</li> <li>śmiertelność związana z IPF: 5 (7,9%)</li> <li>średnia redukcja %FVC [%] (n = 32):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6 mies. przed vs rozpoczęcie leczenia PIR: 4,8%, p = 0,002</li> <li>rozpoczęcie vs 6 mies. po rozpoczęciu leczenia PIR: 0,8%, p = 0,516</li> <li>6 mies. przed vs 6 mies. po rozpoczęciu leczenia PIR: p = 0,082</li> </ul> </li> <li>średnia redukcja %DL<sub>CO</sub> [%], n = 26:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6 mies. przed vs rozpoczęcie leczenia PIR: 6,7%, p = 0,003</li> <li>rozpoczęcie vs 6 mies. po rozpoczęciu leczenia PIR: 3,0%, p = 0,033</li> <li>6 mies. przed vs 6 mies. po rozpoczęciu leczenia PIR: p = 0,214</li> </ul> </li> <li>odsetek chorych z redukcją %FVC o ≥ 10% po 12 mies. terapii: 4/48 (8,3%)</li> <li>odsetek chorych ze zwiększeniem %FVC o ≥ 10% po 12 mies. terapii: 3/48 (6,3%)</li> <li>odsetek chorych ze zmianą redukcji %FVC &lt; 10% po 12 mies. terapii: 35/48 (72,9%)</li> <li>1-roczone prawdopodobieństwo PFS: 78%</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakikolwiek AEs: 36 (57,1%)</li> <li>najczęstsze AEs: utrata apetytu/łaknienia (25,3%), nudności (11,1%) i nadwrażliwość na światło (9,5%)</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres zbierania danych: kwiecień 2011 – październik 2013 r.</li> <li>w badaniu nie stosowano imputacji brakujących danych</li> </ul>				

**3.7.2.2. Badania z grupą kontrolną**

Tabela 152. Charakterystyka (critical appraisal) badania Alhamad 2015.

<b>Alhamad 2015</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	Okres zbierania danych: marzec 2012 – marzec 2013 r.; Mediana okresu obserwacji: 12 mies. (data odciążenia: styczeń 2014 r.)
<b>Skala NOS</b>	(D ●●●; Z ●; E ●●)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIID
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Arabia Saudyjska)	<b>Sponsor</b>	bd.



Alhamad 2015

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji.

Przedstawiono statystyki opisowe w postaci średnich (SD) i median (zakresów). W celu porównania wybranych punktów końcowych wykorzystano test t, test Mann-Whitneya, test  $\chi^2$  oraz test Fishera.

Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

W badaniu obecne 2 grupy:

- **PIR:** pirfenidon + praktyka kliniczna
- **brak PIR:** praktyka kliniczna

**Interwencja i komparator**

**Dawkowanie leków:** pirfenidon: doustnie z jedzeniem, wyjściowo 600 mg/dzień (3 × 200 mg) – dawka zwiększana w okresie pierwszych 3 tygodni maksymalnie do 2400 mg/dzień (3 × 800 mg); praktyka kliniczna: acetylocysteina 600 mg/dzień (w 3 dawkach) + pantoprazol 40 mg/dzień (terapia antyrefluksowa) + domperidon 3 × 10 mg/dzień (lek prokinetyczny)

Mediana okresu leczenia (zakres): 12 (8-22) mies.

**Dodatkowe leczenie:**

- PIR: zalecenia dotyczące unikania ekspozycji na światło słoneczne, stosowania kremów, informacje na temat możliwych zdarzeń niepożądanych leczenia (w tym nadwrażliwość na światło, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, zaburzenia czynności wątroby)
- Brak PIR: edukacja w zakresie kontroli objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (jako zdarzenia niepożądanego terapii)

**Kryteria włączenia**

- potwierdzone IPF wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT
- chorzy, którzy nie mogli otrzymywać pirfenidonu (z powodu braku dostępności), stanowili grupę kontrolną, leczoną zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka
- terapia pirfenidonem (Pirfenex) pomiędzy marcem 2012 a marcem 2013 r.
- w badaniu oceniano populację chorych z łagodną do umiarkowanej postacią IPF na podstawie wyników badań czynnościowych płuc

**Kryteria wykluczenia**

- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych
- idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc inne niż IPF
- potwierdzone włóknienie płuc wywołane lekami lub o nieokreślonej przyczynie
- choroby tkanki łącznej

**Charakterystyka populacji**

	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [mies.]	Palenie obecnie lub w przeszłości, n (%)
<b>PIR</b>	33	63,3 (13,3)	22 (66%)	36,3 (17,8)	11 (33%)
<b>Brak PIR</b>	25	62,4 (15,1)	11 (44%)	40,7 (19,6)	8 (32%)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach chorych.

**Przeptyw chorych**

W grupie PIR w ocenie uwzględniono 33 (82,5%) spośród 40 chorych z IPF leczonych pirfenidonem w okresie marzec 2012-2013 r. (grupa PIR) – 7 (17,5%) chorych wykluczono z analizy (2 nie przestrzegało zaleceń lekarskich, u 2 wystąpił nieakceptowalny ból brzucha, u 2 w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii nastąpiła szybka progresja choroby, a u 1 wystąpiły objawy sugerujące pojawienie się choroby tkanki łącznej; do grupy kontrolnej włączono 25 chorych. Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.

**PIR vs brak PIR (N = 32 vs N = 25):**

**Skuteczność kliniczna**

- %FVC:
  - zwiększenie o  $\geq 5\%$  [% chorych]: 31% vs 28%, OR = 1,169 (95% CI: 0,370; 3,689),  $p = 0,790$
  - zmniejszenie FVC o  $\geq 5\%$  [% chorych]: 44% vs 56%, OR = 0,611 (95% CI: 0,213; 1,754),  $p = 0,359$
  - brak zmian [% chorych]: 25% vs 16%, OR = 1,750 (95% CI: 0,460; 6,653),  $p = 0,408$
- %DL<sub>CO</sub>:
  - zwiększenie o  $\geq 5\%$  [% chorych]: 31% vs 24%, OR = 1,439 (95% CI: 0,441; 4,702),  $p = 0,546$

**Alhamad 2015**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmniejszenie <math>\geq 5\%</math> [% chorych]: 41% vs 52%, OR = 0,632 (95% CI: 0,220; 1,814), p = 0,392</li> <li>○ brak zmian [% chorych]: 28% vs 24%, OR = 1,239 (95% CI: 0,374; 4,108), p = 0,726</li> <li>● ocena dystansu pokonywanego pieszo:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zwiększenie <math>\geq 30</math> m: 9% vs 4%, OR = 2,483 (95% CI: 0,242; 25,439), p = 0,623</li> <li>○ zmniejszenie <math>\geq 30</math> m: 13% vs 52%, OR = 0,132 (95% CI: 0,036; 0,488), p = 0,001</li> <li>○ brak zmian: 78% vs 44%, OR = 4,545 (95% CI: 1,437; 14,378), p = 0,008</li> </ul> </li> <li>● PaO<sub>2</sub> [mmHg]:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zwiększenie <math>\geq 5</math> mmHg: 41% vs 32%, OR = 1,454 (95% CI: 0,485; 4,356), p = 0,503</li> <li>○ zmniejszenie <math>\geq 5</math> mmHg: 28% vs 36%, OR = 0,696 (95% CI: 0,226; 2,138), p = 0,526</li> <li>○ brak zmian: 31% vs 32%, OR = 0,966 (95% CI: 0,314; 2,974), p = 0,952</li> </ul> </li> <li>● nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zmianach wyników poszczególnych domen kwestionariusza SF-36, a także istotnych zmian w obrębie grup</li> <li>● stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>adherence</i>): 94% vs 100%</li> <li>● ostre zaostrzenie IPF: 12% vs 12%</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>PIR vs brak PIR (N = 33 vs N = 25):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● jakiegokolwiek AEs: 85% vs 56%, p = 0,015</li> <li>● nie odnotowano ciężkich (<i>serious</i>) AEs w grupie pirfenidonu</li> <li>● zgony: 0% vs 4%</li> <li>● najczęstsze AEs: zmęczenie: 64% vs 52%, p = 0,298; utrata łaknienia (<i>anorexia</i>): 57% vs 40%, p = 0,147, zmniejszenie masy ciała: 30% vs 12%, p = 0,086</li> <li>● AEs występujące istotnie częściej w grupie PIR: nadwrażliwość na światło: 21% vs 0%, p = 0,015</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● z powodu niedostępności pirfenidonu w Arabii Saudyjskiej w okresie marzec 2012-2013 r., chorym zalecano stosowanie indyjskiego produktu generycznego Pirfenex; chorzy, którzy nie mieli możliwości stosowania tego produktu leczniczego stanowili grupę kontrolną</li> <li>● w badaniu nie sprecyzowano sposobu oceny stosowania się chorych do zaleceń lekarskich (<i>adherence</i>)</li> </ul>

 Tabela 153. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Iwasawa 2014.

<b>Iwasawa 2014</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	Okres obserwacji (pomiędzy pierwszym i drugim badaniem CT): średnia (SD): 12,8 (2,6) mies. (N = 78); Okres obserwacji (pomiędzy pierwszym i drugim pomiarem czynności płuc): średnia (SD): 13,0 (3,8) mies. (N = 66); Okres leczenia: 1 rok
<b>Skala NOS</b>	(D ●●●; Z ●●; E ●●)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIID
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Japonia)	<b>Sponsor</b>	grant Kagawa Center Research Found i grant częściowy the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji. W celu oceny różnic między grupami stosowano test $\chi^2$ i test Fischera. Przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05.		
<b>Interwencja i komparator</b>	W badaniu obecne 2 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>PIR</b>: nie przedstawiono szczegółowego dawkowania leku.</li> <li>● <b>brak PIR</b>: nie przedstawiono szczegółowego opisu grupy.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie</b>: możliwość kontynuowania dotychczasowej terapii steroidami i lekami immunosupresyjnymi, zgodnie z praktyką kliniczną (u 30 [38,5%] chorych łącznie w obu grupach); w trak-</p>		

**Iwasawa 2014**

<b>Kryteria włączenia</b>	cie leczenia 3/38 (7,9%) i 11/40 (27,5%) chorych odpowiednio z grup PIR i kontrolnej, rozpoczęło terapię tlenem, $p = 0,037$ .				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IPF (na podstawie kryteriów ATS/ERS oraz <i>Japan Clinical Diagnostic Criteria</i>)</li> <li>obserwacja w prowadzącym próbę ośrodku badawczym</li> <li>ciągłe leczenie pirfenidonem przez co najmniej rok</li> <li>co najmniej 2 tomografie komputerowe w ciągu trwania badania</li> <li>do grupy kontrolnej włączono chorych spełniających wszystkie kryteria selekcji, z wyjątkiem ekspozycji na pirfenidon (zastosowano historyczną grupę kontrolną, dopasowaną pod względem wieku do chorych leczonych pirfenidonem)</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość %VC (SD) [%]	Chorzy otrzymujący wcześniejsze leczenie, n (%)
<b>PIR</b>	38	67,9 (8,8)	26 (68,4%)	73,2 (14,2)	15 (38,5%)
<b>Brak PIR</b>	40	68,2 (8,3)	29 (72,5%)	74,6 (16,6)	15 (37,5%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Większość wyjściowych charakterystyk chorych była porównywalna między grupami, z wyjątkiem istotnej statystycznie różnicy w średniej wartości %DL <sub>CO</sub> , $p = 0,011$ .				
<b>Przeptyw chorych</b>	W badaniu opisano 78 chorych, 38 w grupie PIR i 40 w grupie kontrolnej; spośród nich u 66/78 (84,6%) wykonano kontrolny pomiar czynności płuc po rozpoczęciu obserwacji (po średnim (SD) okresie obserwacji 13,0 [3,8] mies.); pozostali chorzy (12/78 [15,4%]) z powodu wystąpienia progresji choroby zostali wykluczeni z oceny czynności płuc.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<b>PIR vs brak PIR (n = 38 vs n = 40)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba stabilna: 27 (71,7%) vs 15 (37,5%), <math>p = 0,035</math></li> <li>pogorszenie choroby: 11 (28,9%) vs 25 (62,5%)</li> <li>pogorszenie objawów oddechowych: 3 (7,9%) vs 9 (22,5%)</li> <li>średnia bezwzględna zmiana %VC/rok (SD) [p.p.] (n = 35 vs n = 31): -3,9 (7,7) vs -9,9 (10,2), <math>p = 0,008</math></li> <li>redukcja %VC o &gt; 10%: 8 (22,9%) vs 16 (51,6%)</li> <li>zmiany wg badania CT:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba stabilna: 24 (63,2%) vs 12 (30,0%), <math>p = 0,006</math></li> <li>poprawa: 1 (2,6%) vs 1 (2,5%)</li> <li>możliwa poprawa: 2 (5,3%) vs 1 (2,5%)</li> <li>brak zmian: 21 (55,3%) vs 10 (25%)</li> <li>możliwe pogorszenie: 6 (15,8%) vs 10 (25%)</li> <li>pogorszenie: 8 (21%) vs 18 (45%)</li> </ul> </li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie było ukierunkowane na ocenę wpływu terapii pirfenidonem na zmiany chorobowe w zdjęciach CT; ocenę zdjęć wykonywali radiolodzy z lub bez dodatkowego użycia komputerowego programu wspomagającego analizę</li> </ul>				

Tabela 154. Charakterystyka (critical appraisal) badania Loeh 2015.

<b>Loeh 2015</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	5 lat (w tym ≤ 2,5 roku stosowania pirfenidonu)
<b>Skala NOS</b>	(D ••; Z; E ••)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIID
<b>Liczba ośrodków</b>	2 (Niemcy i Włochy)	<b>Sponsor</b>	German Center for Lung Research

Loeh 2015

| InterMune Deutschland GmbH

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

Nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji.

W celu oceny parametrów ciągłych stosowano test Mann-Whitneya, a dla zmiennych nominalnych i porządkowych test  $\chi^2$ .

Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

**Interwencja i komparator**

W badaniu obecne 2 grupy interwencji:

- **PIR:** pirfenidon, stosowany zgodnie z ulotką leku lub w ramach programu NPP (wyróżniono 2 kohorty chorych, patrz uwagi); średni okres leczenia (SE): 10,32 (7,2) mies.; mediana: 10 mies.
- **brak PIR** (historyczna grupa kontrolna): brak leczenia pirfenidonom

**Dodatkowe leczenie w grupie PIR:** 47,7%, w tym: kortykosteroidy (6,6%), NAC (23,3%), kortykosteroidy i/lub NAC (17,8%).

**Kryteria włączenia**

- IPF (na podstawie diagnozy wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT)
- pacjenci leczeni w okresie lipca 2010 – sierpnia 2013 r. (co najmniej 1 dawka leku)

**Kryteria wykluczenia**

- nie sprecyzowano

**Charakterystyka populacji**

	N	Średni wiek (SE) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas od diagnozy IPF (SE) [mies.]	Średnia wartość %FVC (SE) [%]
<b>PIR</b>	197	69,8 (0,6)	140 (71,0)	23,0 (3,1)	65,0 (18,8)
▪ <i>kohorta Turyn</i>	113	71,5 (0,6)	74 (65,5%)	21,9 (3,0)	66,6 (19,1)
▪ <i>kohorta Giessen</i>	84	67,6 (1,0)	66 (78,6%)	24,9 (6,8)	63,3 (18,5)
<b>Brak PIR</b> (historyczna grupa kontrolna)	100	63,3 (1,6)	72 (72,0%)	bd.	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Odnotowano istotne statystycznie różnice między chorymi z dwóch kohort leczonych pirfenidonom pod względem wieku, statusu palenia, stosowania leków współtowarzyszących, % wartości zależnej  $DL_{CO}$ , czasu od momentu diagnozy IPF oraz czasu między diagnozą a rozpoczęciem terapii; ponieważ grupa kontrolna została wyróżniona na podstawie historycznych danych (przed rozpoczęciem stosowania pirfenidonu), w badaniu nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej różnic dla porównania PIR vs brak PIR.

**Przebieg chorych**

Do badania włączono 113 chorych w kohorcie z Turynu, 84 w kohorcie z Giessen oraz 100 chorych w historycznej grupie kontrolnej. W grupach pirfenidonu łącznie leczenie zakończyło przedwcześnie 30,5% chorych – przyczyny: AEs (17,3%), zgonu (10,2%), progresji choroby (1,5%), przeszczep płuc (1,5%). Nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji.

**Chorzy leczeni pirfenidonom, przed vs po leczeniu PIR (N = 197):**

- średnia bezwzględna zmiana %FVC (SE) [p.p.]: -7,0 (1,8) vs 2,7 (3,6),  $p < 0,0001$
- odnotowano istotne ograniczenie spadku %TLC ( $p = 0,0015$ ), % $DL_{CO}$  ( $p < 0,0001$ ) oraz wskaźnika oksygenacji Horowitza ( $p < 0,0001$ )

W grupie kontrolnej nie odnotowano istotnych zmian w redukcji FVC w następstwie wdrożonego losowego leczenia na początku badania.

**Chorzy leczeni pirfenidonom (N = 197)**

- najczęstsze AEs: nudności (35,0%), zmęczenie (33,0%) i utrata apetytu (28,4%)
- zakończenie terapii pirfenidonomem: 30,5% chorych; z powodu: AEs (17,3% chorych, najczęściej żołądkowo-jelitowe i skórne AEs), zgon (10,2%), progresja choroby (1,5%) lub przeszczep płuc (1,5%)

**Bezpieczeństwo**
**Uwagi**

- w grupie pirfenidonu wyróżniono 2 kohorty chorych z Turynu i Giessen; dodatkowo w badaniu wyróżniono historyczną grupę kontrolną (celem walidacji protokołu), którą stanowili chorzy nieotrzymujący pirfenidonu – leczeni z powodu IPF przed rozpoczęciem stosowania leku (w ośrodku w Giessen)

## Loeh 2015

- nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla porównania PIR vs brak PIR, w ramach skuteczności klinicznej podano jedynie informację, że w grupie kontrolnej obserwowane zmiany FVC nie były istotne statystycznie
- progresja choroby – redukcja %FVC o  $> 10\%/rok$ ; choroba stabilna – spadek %FVC o  $\leq 10\%/rok$
- główna analiza – populacja ITT składająca się z wszystkich chorych otrzymujących pirfenidon bez względu na długość leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich;
- dodatkowa analiza – populacja *per-protocol* składająca się z chorych z dostępnymi 3 wynikami testów czynności płucnej przed i po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem, z okresem obserwacji dłuższym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonem, u których wewnątrz-osobniczy spadek FVC mógł zostać oceniony z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego

### 3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
dr n. med. Marcin Kaczor	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
mgr Rafał Wójcik	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
mgr Paulina Kowal	skrót, piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
mgr Mirosław Rolka	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, skrót, piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
mgr Łukasz Kaczyński	opis badań wtórnych, opis badań bez randomizacji, charakterystyka badań bez randomizacji, skróty, piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
mgr Konrad Pisarczyk	przegląd systematyczny, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań RCT, charakterystyka badań RCT, skróty, wyniki, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL/na podstawie URPL, EMA i FDA, opis badań w toku, dyskusja, ograniczenia, wnioski, opis skal, skrót, piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
mgr Dariusz Pawlik	bieżące konsultacje statystyczne

### 3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	17
Tabela 4. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych. ....	23
Tabela 5. Charakterystyka otwartej wydłużonej fazy (OLE) badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2^.....	39
Tabela 6. Charakterystyka populacji chorych ocenianej w badaniu Valeyre 2014. ....	41
Tabela 7. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie metodyki; pirfenidon vs placebo. ....	42
Tabela 8. Ocena jakości badań RCT wg skali Jadad; pirfenidon vs placebo. ....	43
Tabela 9. Przyczyny wycofania chorych z badań RCT; pirfenidon vs placebo. ....	43
Tabela 10. Przyczyny przerwania leczenia w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo. ....	44
Tabela 11. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie kryteriów selekcji chorych podlegających rekrutacji do badania; pirfenidon vs placebo.....	45
Tabela 12. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji chorych; pirfenidon vs placebo. ....	49
Tabela 13. Ocena dostępności i zgodności definicyjnej punktów końcowych w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo. ....	52
Tabela 14. Ocena homogeniczności badań RCT w zakresie charakterystyki stosowanych interwencji medycznych; pirfenidon vs placebo. ....	54
Tabela 15. Ocena stosowania się chorych do zaleceń lekarskich w badaniach RCT; pirfenidon vs placebo. ....	55
Tabela 16. Analiza śmiertelności ogółem; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY.....	58
Tabela 17. Analiza śmiertelności ogółem w podgrupie chorych ze zmniejszeniem %FVC o $\geq 10\%$ w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach ASCEND i CAPACITY; doniesienie Nathan 2015. ....	61
Tabela 18. Analiza śmiertelności ogółem w podgrupie chorych poddanych hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach ASCEND i CAPACITY; doniesienie Nathan 2015a.....	61
Tabela 19. Analiza śmiertelności ogółem u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP. ....	62
Tabela 20. Analiza śmiertelności związanej z IPF; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	63
Tabela 21. Analiza śmiertelności związanej z IPF u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP.....	66
Tabela 22. Dodatkowa analiza śmiertelności na podstawie badań CAPACITY, RECAP i PIPF-00; publikacja Valeyre 2014. ....	67



Tabela 23. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND, CAPACITY i SP3. ....	68
Tabela 24. Zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	70
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmniejszenie dystansu pokonywanego w 6MWT o $\geq 50$ m lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	71
Tabela 26. Zmiana najniższej $Sp_{O_2}$ podczas 6-minutowego wysiłku; pirfenidon vs placebo; badania CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3. ....	73
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami najniższej $Sp_{O_2}$ podczas 6MET; pirfenidon vs placebo; badanie SP3. ....	74
Tabela 28. Zmiany nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	74
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zwiększenie nasilenia duszności o $\geq 20$ punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	75
Tabela 30. Analiza czasu do wystąpienia pogorszenia objawów IPF; pirfenidon vs placebo; badania CAPACITY 1 i CAPACITY 2. ....	77
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z ostrym zaostrzeniem IPF; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3. ....	78
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił spadek %FVC o $\geq 10\%$ lub zgon; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	79
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych ze spadkiem FVC o $> 200$ ml; pirfenidon vs placebo; badanie SP2. ....	80
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z brakiem spadku %FVC; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	81
Tabela 35. Bezwzględna zmiana %FVC; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	83
Tabela 36. Spadek FVC; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	84
Tabela 37. Liniowy spadek FVC; pirfenidon vs placebo; badanie ASCEND. ....	86
Tabela 38. Analiza zmian FVC u chorych rozpoczynających leczenie pirfenidonem w badaniu RECAP. ....	87
Tabela 39. Zmiana VC; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3. ....	88
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami VC; pirfenidon vs placebo; badanie SP3. ....	89
Tabela 41. Zmiana TLC; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3. ....	90
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami TLC; pirfenidon vs placebo; badanie SP3. ....	90
Tabela 43. Bezwzględna zmiana %DL <sub>CO</sub> ; pirfenidon vs placebo; badania CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3. ....	91



Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami %DL <sub>CO</sub> ; pirfenidon vs placebo; badanie SP3. ....	92
Tabela 45. Zmiana spoczynkowego Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> ; pirfenidon vs placebo; badania SP2 i SP3. ....	92
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z określonymi zmianami spoczynkowego Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> ; pirfenidon vs placebo; badanie SP3. ....	92
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych z poprawą morfologii płuc w badaniu HRCT; pirfenidon vs placebo; badanie SP2. ....	93
Tabela 48. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; badania ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2 i SP3. ....	95
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2. ....	98
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	99
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	100
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	101
Tabela 53. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	105
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	107
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	109
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami metabolizmu i odżywiania; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	111
Tabela 57. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami w obrębie układu nerwowego; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	113
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	114
Tabela 59. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	115
Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	117
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły uderzenia gorąca; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	117
Tabela 62. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zaburzeniami parametrów laboratoryjnych; pirfenidon vs placebo; badania ASCEND i CAPACITY. ....	118

Tabela 63. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia w ramach otwartej wydłużonej fazy badań CAPACITY; badanie RECAP.....	120
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa terapii pirfenidonem łącznie w badaniach CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002; publikacja Valeyre 2014.....	121
Tabela 65. Istotne klinicznie zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia w obrębie skóry występujące w trakcie leczenia pirfenidonem łącznie w badaniach CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002; publikacja Valeyre 2014. ....	123
Tabela 66. Uaktualniona ocena bezpieczeństwa pirfenidonu łącznie w badaniach ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002; materiały dostarczone przez Zamawiającego: ISU 2014.....	124
Tabela 67. Zdarzenia niepożądane występujące w okresie 24 tygodni w badaniu SP2 i 52 tygodniu w badaniu SP3. ....	127
Tabela 68. Przyczyny przerwania leczenia w okresie 9 miesięcy obserwacji w badaniu SP2. ....	128
Tabela 69. Przyczyny wycofania chorych z badania SP3. ....	129
Tabela 70. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu. ....	133
Tabela 71. Przepływ chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu. ....	135
Tabela 72. Definicje stopni ciężkości IPF; publikacje Homma 2015 i Kolb 2014. ....	136
Tabela 73. Ocena ciężkości IPF według klasyfikacji GAP; publikacje Kolb 2014 i Ley 2012. ....	137
Tabela 74. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu. ....	138
Tabela 75. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pirfenidonu.....	142
Tabela 76. Opis interwencji stosowanej w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.....	146
Tabela 77. Częstość zgonów; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.....	149
Tabela 78. Częstość zgonów w zależności od stopnia ciężkości IPF i wyjściowej wartości %VC; badanie Ogura 2015.....	150
Tabela 79. Częstość zgonów; pirfenidon vs brak pirfenidonu, badanie Alhamad 2015.....	150
Tabela 80. Częstość zgonów związanych z IPF; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.....	151
Tabela 81. Dystans pokonywany przez chorych w 6MWT; badania Harari 2015 i Okuda 2013. ....	152
Tabela 82. Określone zmiany dystansu pokonywanego w ramach 6MWT; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.....	154
Tabela 83. Zmiany najniższej saturacji podczas 6MWT; badanie Okuda 2013.....	154
Tabela 84. Ocena objawów IPF; badania Arai 2014 i Oltmanns 2014.....	155

Tabela 85. Ocena zmian nasilenia objawów kaszlu, duszności i zmęczenia; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.....	155
Tabela 86. Odsetek chorych z ostrym zaostreniem IPF; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	157
Tabela 87. Częstość ostrych zaostreń w zależności od stopnia ciężkości IPF i wyjściowej wartości %VC; badanie Ogura 2015.....	157
Tabela 88. Odsetek chorych z ostrym zaostreniem IPF; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015. ....	158
Tabela 89. Zmiany FVC w trakcie okresu obserwacji; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.....	158
Tabela 90. Zmiany %FVC w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego %FVC i stadium choroby wg klasyfikacji GAP; badanie Harari 2015. ....	159
Tabela 91. Zmiany FVC w zależności od wyjściowych parametrów oddechowych; badanie Okuda 2013.....	160
Tabela 92. Roczna zmiana FVC przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie Loeh 2015. ....	161
Tabela 93. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami %FVC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Alhamad 2015.....	162
Tabela 94. Odsetek chorych z poszczególnymi redukcjami %FVC; 6 mies. przed i 6 mies. po terapii pirfenidonem; badanie Wijssenbeek 2015.....	162
Tabela 95. Wartość VC oraz odsetek chorych z poszczególnymi zmianami VC, wyrażonej jako % wartości należnej; badania Arai 2014 i Bonella 2013.....	163
Tabela 96. Poszczególne zmiany %VC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Iwasawa 2014. ....	164
Tabela 97. Roczna zmiana %TLC przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie Loeh 2015. ....	164
Tabela 98. Zmiany %DL <sub>CO</sub> w trakcie okresu obserwacji; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	165
Tabela 99. Zmiany DL <sub>CO</sub> w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego %FVC i stadium choroby wg klasyfikacji GAP; badanie Harari 2015. ....	166
Tabela 100. Roczna zmiana %DL <sub>CO</sub> przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie Loeh 2015.....	167
Tabela 101. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami DL <sub>CO</sub> ; badanie Alhamad 2015. ....	167
Tabela 102. Roczna zmiana wskaźnika oksigenacji Horowitza przed i po wprowadzeniu terapii pirfenidonem; badanie Loeh 2015. ....	168
Tabela 103. Odsetek chorych z poszczególnymi zmianami Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> ; badanie Alhamad 2015.....	168
Tabela 104. Definicje odpowiedzi na leczenie; badania włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu.....	169

Tabela 105. Odpowiedź na leczenie; badania włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	170
Tabela 106. Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego statusu choroby (stabilna lub niestabilna) w oparciu o zmiany %FVC; badanie Loeh 2015. ....	171
Tabela 107. Odpowiedź na leczenie w oparciu o zmiany %VC; pirfenidon vs brak pirfenidonu; badanie Iwasawa 2014. ....	171
Tabela 108. Ocena odpowiedzi na leczenia na podstawie obrazu tomografii komputerowej; badanie Arai 2014. ....	172
Tabela 109. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie obrazu tomografii komputerowej; badanie Iwasawa 2014. ....	172
Tabela 110. Wizualna ocena płuc na podstawie obrazu tomografii komputerowej HRCT; badanie Iwasawa 2014. ....	172
Tabela 111. Ocena jakości życia; badanie Alhamad 2015. ....	173
Tabela 112. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	175
Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi; badanie Alhamad 2015. ....	177
Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z redukcją dawki pirfenidonu z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	178
Tabela 115. Liczba i odsetek chorych tymczasowo przerywających leczenie z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	179
Tabela 116. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; badania bez grupy kontrolnej włączone do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	179
Tabela 117. Liczba i odsetek chorych kończących leczenie z powodu AEs; badania bez grupy kontrolnej do oceny efektywności klinicznej pirfenidonu. ....	180
Tabela 118. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; badanie Ogura 2015. ....	181
Tabela 119. Liczba raportowanych działań niepożądanych w okresach objętych dokumentami PSUR. ....	182
Tabela 120. Liczba raportowanych działań niepożądanych dla PSUR 6 i PSUR 1-6. ....	184
Tabela 121. Raportowane działania niepożądane w ramach PSUR 6 i PSUR 1-6. ....	184
Tabela 122. Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości występowania u chorych otrzymujących pirfenidon w badaniach klinicznych (ChPL Esbriet 2015). ....	186
Tabela 123. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu. ....	190
Tabela 124. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pirfenidon vs placebo; populacja chorych rasy białej; badania ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2. ....	201

Tabela 125. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pirfenidon vs placebo; populacja chorych rasy azjatyckiej; badania SP2 i SP3.....	206
Tabela 126. Wyniki metaanaliz badań ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dotyczące skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014 i Noble 2014. ....	223
Tabela 127. Wyniki łącznej analizy badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dotyczące skuteczności klinicznej pirfenidonu w porównaniu do placebo; publikacja Noble 2011. ....	223
Tabela 128. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia w badaniach CAPACITY 1 i CAPACITY 2; publikacja Noble 2011. ....	224
Tabela 129. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia łącznie w badaniach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2; materiały dostarczone przez Zamawiającego: Noble 2014.....	225
Tabela 130. Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia w badaniach ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 (nieuwzględnione w publikacjach źródłowych); materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014. ....	226
Tabela 131. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	228
Tabela 132. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	228
Tabela 133. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011). ....	229
Tabela 134. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011). ....	230
Tabela 135. Kryteria Cook'a dla oceny jakości przeglądów systematycznych. ....	232
Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	240
Tabela 137. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	240
Tabela 138. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	240
Tabela 139. Charakterystyka (critical appraisal) badania ASCEND. ....	241
Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania CAPACITY 1. ....	244
Tabela 141. Charakterystyka (critical appraisal) badania CAPACITY 2. ....	247
Tabela 142. Charakterystyka (critical appraisal) badania SP2.....	249
Tabela 143. Charakterystyka (critical appraisal) badania SP3.....	252
Tabela 144. Charakterystyka (critical appraisal) badania Arai 2014. ....	254
Tabela 145. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bonella 2013.....	255
Tabela 146. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chaudhuri 2014. ....	256
Tabela 147. Charakterystyka (critical appraisal) badania Harari 2015.....	257
Tabela 148. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ogura 2015.....	259
Tabela 149. Charakterystyka (critical appraisal) badania Okuda 2013. ....	260

Tabela 150. Charakterystyka (critical appraisal) badania Oltmanns 2014. ....	261
Tabela 151. Charakterystyka (critical appraisal) badania Wijsenbeek 2015. ....	262
Tabela 152. Charakterystyka (critical appraisal) badania Alhamad 2015. ....	263
Tabela 153. Charakterystyka (critical appraisal) badania Iwasawa 2014. ....	265
Tabela 154. Charakterystyka (critical appraisal) badania Loeh 2015. ....	266

### 3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. ....	32
Wykres 2. Wynik metaanaliz dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do śmiertelności ogółem w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc; okres obserwacji: 52-120 tygodni. ....	60
Wykres 3. Przeżycie całkowite u chorych leczonych pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę w okresie do 7 lat łącznie w badaniach RECAP i CAPACITY; dodatkowe materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014. ....	62
Wykres 4. Wynik metaanaliz dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do śmiertelności związanej z IPF w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc; okres obserwacji: 52-120 tygodni. .	65
Wykres 5. Wynik metaanalizy dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc; okres obserwacji: 52-120 tygodni. ....	69
Wykres 6. Wyniki metaanalizy (odwrotnych wariacji) różnicy średnich zmian wyniku 6-minutowego marszu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 48-72 tygodnie. ....	70
Wykres 7. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zmniejszenia dystansu pokonywanego w 6MWT o $\geq 50$ m lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	72
Wykres 8. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) różnicy zmian najniższej $Sp_{O_2}$ podczas 6MWT; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie. ....	73
Wykres 9. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) różnicy średnich zmian nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	75
Wykres 10. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zwiększenia nasilenia duszności o $\geq 20$ punktów wg kwestionariusza UCSDQ lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	76
Wykres 11. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) dla porównania PIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pogorszenia objawów IPF w populacji pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc; okres obserwacji: 72 tygodnie. ....	77
Wykres 12. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia spadku %FVC o $\geq 10\%$ lub zgonu; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	80
Wykres 13. Wynik metaanalizy prawdopodobieństwa wystąpienia braku spadku %FVC; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	82



Wykres 14. Wynik metaanalizy różnicy średnich bezwzględnych zmian %FVC; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie.....	84
Wykres 15. Analiza spadku FVC w określonych podgrupach chorych łącznie w badaniach ASCEND i CAPACITY; okres obserwacji: 52 tygodnie; dodatkowe materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014. ....	85
Wykres 16. Spadek %FVC u chorych leczonych pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę w okresie 76 miesięcy łącznie w badaniach RECAP i CAPACITY; dodatkowe materiały dostarczone przez Zamawiającego: InterMune 2014. ....	86
Wykres 17. Wynik metaanalizy (odwrotnych wariacji) różnicy średnich bezwzględnych zmian %DL <sub>CO</sub> ; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 72 tygodnie.....	91
Wykres 18. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	98
Wykres 19. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	99
Wykres 20. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	100
Wykres 21. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	103
Wykres 22. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie (ciąg dalszy). ....	104
Wykres 23. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	106
Wykres 24. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zakażeń i zarażeń pasożytniczych; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	108
Wykres 25. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	110
Wykres 26. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń metabolizmu i odżywiania; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	112
Wykres 27. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń w obrębie układu nerwowego; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	113
Wykres 28. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	115
Wykres 29. Wynik metaanalizy ryzyka występowania poszczególnych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	116
Wykres 30. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia bezsenności; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	117

Wykres 31. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca; pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie. ....	118
Wykres 32. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności ALT i/lub AST ( $\geq 3 \times$ GGN); pirfenidon vs placebo; okres obserwacji: 52-72 tygodnie.....	119