

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

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

## ***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2015**

[Redacted text block]

**Wykonawca:**

[Redacted text block]

**Autorzy:**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	2
Streszczenie .....	2
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	2
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	2
1.2. Opis problemu decyzyjnego .....	2
1.2.1. Definicja i klasyfikacja.....	2
1.2.2. Epidemiologia .....	2
1.2.3. Etiologia, patogenezę i czynniki ryzyka .....	2
1.2.4. Rozpoznanie i objawy .....	2
1.2.5. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	2
1.2.6. Leczenie .....	2
1.3. Projekt programu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.....	2
1.4. Opis ocenianej interwencji – Esbriet® (pirfenidon).....	2
1.5. Wytyczne i rekomendacje .....	2
1.5.1. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) .....	2
1.6. Rekomendacje agencji HTA .....	2
1.6.1. Rekomendacje AOTMiT .....	2
1.6.2. Rekomendacje zagraniczne .....	2
1.7. Wybór populacji docelowej.....	2
1.8. Liczebność populacji docelowej .....	2
1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	2
1.10. Dobór punktów końcowych .....	2
1.11. Zakres analiz .....	2
1.11.1. Analiza efektywności klinicznej .....	2
1.11.2. Analiza ekonomiczna .....	2
1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	2
2. Piśmiennictwo .....	2
3. Załączniki .....	2
3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	2
3.2. Spis tabel .....	2
3.3. Spis ilustracji.....	2

## 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>6MWT</b>	test 6-minutowego marszu (z ang. <i>6-minutes Walk Test</i> )
<b>ACE-IPF</b>	z ang. <i>AntiCoagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AIP</b>	ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>acute interstitial pneumonia</i> )
<b>ALAT</b>	Południowoamerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (z ang. <i>Latin America Thoracic Association</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASCEND</b>	z ang. <i>Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate aminotransferase</i> )
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>ATS</b>	Ameurykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (z ang. <i>American Thoracic Society</i> )
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>area under the curve</i> )
<b>AWMSG</b>	z ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BLT</b>	obustronne przeszczepienie płuc (z ang. <i>bilateral lung transplantation</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i> )
<b>BSC</b>	optymalne leczenie wspomagające (z ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	z ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAPACITY</b>	z ang. <i>Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes</i>
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>Cl<sub>kr</sub></b>	klirens kreatyniny
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
<b>C<sub>max</sub></b>	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
<b>CO</b>	pojemność dyfuzyjna
<b>COP</b>	kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>cryptogenic organizing pneumonia</i> )
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (z ang. <i>C-reactive protein</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility-analysis</i> )
<b>CYP</b>	cytochrom
<b>DIP</b>	złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>desquamative interstitial pneumonia</i> )
<b>DL<sub>co</sub></b>	zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla (z ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i> )
<b>DNA</b>	kwasy deoksyrybonukleinowe
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERS</b>	Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (z ang. <i>European Respiratory Society</i> )

<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (z ang. <i>forced vital capacity</i> )
<b>GAP</b>	klasyfikacja nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc, płeć – wiek – funkcjonowanie płuc (z ang. <i>gender – age – physiology</i> )
<b>HAS</b>	z fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFIGENIA</b>	z ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual</i>
<b>IL</b>	interleukina
<b>ILD</b>	choroba śródmiąższowa płuc (z ang. <i>interstitial lung disease</i> )
<b>IPF</b>	idiopatyczne włóknienie płuc (z ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
<b>ISHLT</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepienia Serca i Płuc (z ang. <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i> )
<b>ITS</b>	Irlandzkie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (z ang. <i>Irish Thoracic Society</i> )
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JRS</b>	Japońskie Towarzystwo Chorób Płuc (z ang. <i>Japanese Respiratory Society</i> )
<b>LIP</b>	limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>lymphocytic interstitial pneumonia</i> )
<b>LOCF</b>	metoda imputacji danych, polegająca na zastępowaniu brakującego wyniku ostatnim dostępnym pomiarem (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (z ang. <i>mean difference</i> )
<b>MUC5B</b>	gen kodujący mucynę 5B
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>n</b>	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
<b>N</b>	liczba chorych w grupie
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA (z ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NSIP</b>	niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>nonspecific interstitial pneumonia</i> )
<b>OLE</b>	otwarta wydłużona faza badań RCT ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2 (z ang. <i>Open Label Extension</i> )
<b>OW NFZ</b>	oddział wojewódzki NFZ
<b>PANTHER-IPF</b>	z ang. <i>Prednisone, Azathioprine and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (z ang. <i>partial pressure of oxygen in the arterial blood</i> )
<b>PBAC</b>	z ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PDGF</b>	plytkopochodny czynnik wzrostu (z ang. <i>platelet-derived growth factor</i> )
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc (z ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease, COPD</i> )
<b>PS</b>	przegląd systematyczny
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane jakością (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )

r.ż.	rok życia
RB-ILD	śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (z ang. <i>respiratory bronchiolitis interstitial lung disease</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i> )
SEPAR	Hiszpańskie Towarzystwo Pneumologii i Chirurgii Klatki Piersiowej (z hiszp. <i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica</i> )
SF-36	kwestionariusz oceniający jakość życia (z ang. <i>short form health survey</i> )
SFTPA2	gen kodujący białko A2 surfaktantu
SFTPC	gen kodujący białko C surfaktantu
SLT	pojedynczy przeszczep płuca (z ang. <i>single lung transplantation</i> )
SMC	z ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Sp <sub>O2</sub>	nasycenie krwi tętniczej tlenem (z ang. <i>oxygen saturation</i> )
TKWR	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>high resolution computer tomography, HRCT</i> )
TNF	czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów alfa (z ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
TNF-β	transformujący czynnik wzrostu beta (z ang. <i>transforming growth factor beta</i> )
<b>TOMORROW</b>	z ang. <i>To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120</i>
Tr	tor, pozaukładowa jednostka miary ciśnienia
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. <i>usual interstitial pneumonia</i> )
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VC	pojemność życiowa (z ang. <i>vital capacity</i> )

## Streszczenie

### Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon), stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, w ramach proponowanego programu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

### Problem zdrowotny

Idiopatyczne włóknienie płuc (samoistne włóknienie płuc, IPF) jest przewlekłą, postępującą chorobą o nieznannej etiologii, która polega na włóknieniu śródmiąższu płuc prowadzącym do zniszczenia ich prawidłowej struktury.

Rozpoznanie chorób z grupy śródmiąższowych chorób płuc opiera się przede wszystkim na wywiadzie lekarskim mającym na celu wykluczenie innych przyczyn chorób śródmiąższowych płuc, tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, biopsji płuca wraz z oceną histopatologiczną (Raghu 2011). Obserwacje praktyki klinicznej wskazują, iż określone cechy mogą być związane z większym ryzykiem zgonu m.in. nasilenie duszności, obraz płuc w TKWR, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ), zmiany natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości należytnej, wartość desaturacji krwi podczas testu 6-minutowego marszu, a także wiek pacjenta czy płeć. Za najczęstszą przyczynę śmierci wśród chorych na IPF uznaje się postępującą chorobę płuc (60% przypadków), jak również chorobę wieńcową, zatorowość płucną i raka płuc, który rozwija się u 10-15% chorych z IPF.

W populacji światowej idiopatyczne włóknienie płuc jest najczęstszą jednostką chorobową w grupie śródmiąższowych zapaleń płuc i stanowi 47-64% wszystkich chorób z tej grupy. W raporcie Orphanet, opublikowanym w lipcu 2015 roku oszacowano, iż częstość występowania IPF w Unii Europejskiej wynosi 16,7/100 tys. osób (Orphanet

2015). Ogółem, zapadalność na IPF w Europie mieści się w granicach 0,22-8,56/100 000 osób/rok a chorobowość 1,25-23,4/100 000 osób. W przeglądzie Hutchinson 2015 zamieszczono dane epidemiologiczne dla Polski na podstawie próby Szafranski 2012, wg. której zapadalność na IPF w Polsce wynosi 2,5/100 000 osób, należy jednak zaznaczyć, że próba ta charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Esbriet analitycy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (powołując się na dane z przeglądu systematycznego Nalysnyk 2012) oszacowali zapadalność na IPF w Polsce na 600-1800 zachorowań na rok, natomiast chorobowość na 5 600 chorych (AOTMiT 3/2013). Na potrzeby analiz zawartych w niniejszym raporcie przeprowadzono badanie ankietowe mające na celu zebranie danych epidemiologicznych IPF w Polsce.

### Oceniana interwencja

Pirfenidon stanowi skuteczną formę leczenia przyczynowego IPF, jak również jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu. Jest to cząsteczka, która w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazała działanie przeciwzapalne i przeciwwłóknieniowe. Pełne wyniki uzyskane w ramach badań z randomizacją (ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2) jednoznacznie wskazują na korzyści zdrowotne płynące z zastosowania pirfenidonu. Wykazano m.in. (w 52. tyg. obserwacji), iż pirfenidon znacząco zmniejsza śmiertelność ogółem oraz śmiertelność związaną z IPF, wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz dystans pokonywany przez chorych w teście 6-minutowego marszu, a także zmniejsza ryzyko skrócenia tego dystansu o  $\geq 50$  m, zmniejsza nasilenie duszności oraz



ryzyko ubytku należnej wartości FVC  $\geq 10\%$  lub zgonu w porównaniu z placebo.

### Aktualna praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Postępowanie lecznicze w IPF opiera się głównie o leczenie objawowe, nefarmakologiczne (terapię tlenową, przeszczepienie płuc). Stosowane w IPF leczenie farmakologiczne dotyczy głównie postępowania w zaostrzeniu choroby (kortykosteroidy) lub u pacjentów po przeszczepieniu (leczenie immunosupresyjne) lub leczenia przeciwzakrzepowego. Należy jednak zauważyć, że terapie tradycyjnie stosowane w leczeniu objawowym IPF nie są rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej i nie są nakierowane na leczenie przyczynowe, a jedynie na leczenie objawowe. W związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc dostępnej dla polskich chorych istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię przyczynową (z ang. *unmet medical need*).

Uwzględniając wytyczne kliniczne, które jako jedyne metody aktywnego leczenia IPF wymieniają pirfenidon i nintedanib (który nie jest finansowany w Polsce), rzeczywistą praktykę i opinie ekspertów w klinicznych AOTMIIT (*AOTMIIT 3/2013*), a także brak technologii opcjonalnych finansowanych w danym wskazaniu, należy przyjąć, że komparatorem dla pirfenidonu w zdefiniowanej populacji docelowej jest optymalne leczenie wspomagające, co w badaniach z randomizacją odpowiada grupie placebo.

### Zakres analiz

**A**naliza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych (*Higgins 2011*). **Przeгляд systematyczny** zostanie oparty 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>  $> 30\%$ );

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – **pirfenidon** podawany w zalecanej schemacie dawkowania – 2 403 mg/dobę (co odpowiada 1 800 mg/dobę dla populacji azjatyckiej na podstawie znormalizowanej masy ciała);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – optymalne leczenie wspomagające, placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (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 dystansu pokazywanego 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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki.

**Analiza ekonomiczna**, z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, zawierać będzie ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Esbriet® przeprowadzoną techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl Rozporządzenia 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 przeznac-



czenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 04/01/2010), w analizie podstawowej należy przyjąć dożywny horyzont czasowy. W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Esbriet® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu we wskazaniu do leczenia łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Mini-

stra 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 04/01/2010).

**Analiza wpływu na budżet płatnika** refundacji preparatu Esbriet® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pirfenidonem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Esbriet® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Esbriet®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe można oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a także koszty leczenia standardowego (objawowego), a obliczeń

dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon), stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, w ramach proponowanego programu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (program przedstawiono w rozdziale 1.3. ).

## 1.2. Opis problemu decyzyjnego

### 1.2.1. Definicja i klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc (samoistne włóknienie płuc) jest przewlekłą, postępującą chorobą o nieznannej etiologii, która polega na włóknieniu śródmiąższu płuc prowadzącym do zniszczenia ich prawidłowej struktury (Demkow 2014).

Według klasyfikacji zaproponowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ang. *American Thoracic Society*, ATS) i Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ang. *European Respiratory Society*, ERS) w 2002 r. wyróżniano idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc, do których zaliczono idiopatyczne włóknienie płuc oraz grupę innych idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc:

- idiopatyczne zapalenie płuc, zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP);
- niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *nonspecific interstitial pneumonia*, NSIP);
- złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *desquamative interstitial pneumonia*, DIP),
- śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (ang. *respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*, RB-ILD);
- kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. *cryptogenic organizing pneumonia*, COP);
- ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *acute interstitial pneumonia*, AIP);
- limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*, LIP) (ATS-ERS 2002).

W 2013 r. ATS wspólnie z ERS zaktualizowały klasyfikację idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc wyróżniając sześć jednostek podstawowych różniących się przebiegiem klinicznym, obrazem radiologicznym oraz obrazem histopatologicznym płuc. Dodatkowo wyróżniono dwie rzadkie jednostki chorobowe oraz utworzono grupę przypadków nieklasyfikowalnych, w której mieszczą się cho-

rzy bez ustalonego rozpoznania, z niezgodnością między danymi klinicznymi, obrazem radiologicznym lub histopatologicznym oraz uprzednio leczeni (Rowińska-Zakrzewska 2014):

Tabela 1. Klasyfikacja idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (Rowińska-Zakrzewska 2014, Travis 2013).

Podstawowe śródmiąższowe zapalenia płuc
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatyczne włóknienie płuc (ang. <i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>, IPF)</li> <li>• idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>idiopathic nonspecific interstitial pneumonia</i>, NSIP)</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (ang. <i>respiratory bronchiolitis interstitial lung disease</i>, RB-ILD) <ul style="list-style-type: none"> <li>• złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>desquamative interstitial pneumonia</i>, DIP)</li> <li>• kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. <i>cryptogenic organizing pneumonia</i>, COP)</li> </ul> </li> <li>• ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>acute interstitial pneumonia</i>, AIP)</li> </ul>
Rzadkie idiopatyczne zapalenia płuc
<ul style="list-style-type: none"> <li>• limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>lymphoid interstitial pneumonia</i>, LIP);</li> <li>• samoistna fibroelastoza opłucnowo-śródmiąższowa (ang. <i>idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis</i>)</li> </ul>
Nieemożliwe do sklasyfikowania samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc <sup>a</sup>

a chorzy bez ustalonego rozpoznania, z niezgodnością między danymi klinicznymi, obrazem radiologicznym lub histopatologicznym oraz uprzednio leczeni, u których stosowana terapia spowodowała zmiany w obrazie radiologicznym lub histopatologicznym,

Wytyczne przygotowane we współpracy Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej, Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Japońskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ang. *Japanese Respiratory Society*, JRS) i Południowoamerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. *Latin America Thoracic Association*, ALAT) z 2011 roku, definiują IPF jako specyficzną, przewlekłą, z postępującym włóknieniem postać śródmiąższowego zapalenia płuc o nieznanym przyczynie, występującą przede wszystkim u osób starszych, ograniczoną do płuc oraz związaną histopatologicznie i/lub radiologicznie z UIP (Raghu 2011).

Tradycyjnie, powszechnie stosowana w praktyce klinicznej klasyfikacja stopni ciężkości IPF obejmuje terminy „łagodna”, „umiarkowana” i „ciężka”. W większości przypadków podział ten opiera się na testach funkcji oddechowych tj. badaniu zdolności dyfuzji tlenu węgla (ang. *diffusing capacity for carbon monoxide*, DL<sub>CO</sub>) czy pomiarze natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC). Pomimo iż nie ma oficjalnej definicji, w badaniach klinicznych za wartość graniczną oddzielającą łagodną do umiarkowanej od ciężkiej postaci IPF przyjmowana jest FVC 50-55% wartości oczekiwanej i DL<sub>CO</sub> 35-40% wartości oczekiwanej. Chociaż nie określono, w jakim stopniu podział ten różnicuje biologiczne lub kliniczne fenotypy choroby, a jego przydatność prognostyczna jest ograniczona, na-

rzędzie to stwarza generalny zarys sytuacji klinicznej i pozwala lekarzowi monitorować progresję choroby. Ponadto klasyfikacja ta jest wykorzystywana w licznych wytycznych klinicznych (Kolb 2014).

W ostatnim czasie proponowane są inne klasyfikacje IPF, uwzględniające różne czynniki. Klasyfikacja opracowana przez Lopes w 2011 r. oparta jest na interakcji parametrów oceniających funkcjonowanie płuc oraz wynikach tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR, ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) z zastosowaniem logiki rozmytej (ang. *fuzzy logic*) (Lopes 2011). Stopnie zaawansowania idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do parametru oceniającego funkcjonowanie płuc – natężonej pojemności życiowej zawiera Tabela 2.

Tabela 2. Postać idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do FVC (Lopes 2011).

Postać IPF	FVC [%]
łagodna	≥ 92,7
średnio-umiarkowana	76,9-92,6
umiarkowana	64,3-76,8
średnio-ciężka	47,1-64,2
ciężka	24,3-47,0
bardzo ciężka	< 24,3

Z kolei klasyfikacja GAP, opracowana przez Ley w 2012 r. oparta jest na wielowymiarowym modelu stworzonym na podstawie danych epidemiologicznych z dwóch ośrodków w Stanach Zjednoczonych i jednego we Włoszech. Uwzględnia on cztery zmienne: płeć (ang. *gender*, G), wiek (ang. *age*, A) i dwie zmienne związane z funkcjonowaniem płuc – FVC i DL<sub>CO</sub> (ang. *physiology*, P), których ocena daje wynik punktowy (maksymalnie 8), na podstawie którego określa się współczynnik umieralności w ciągu 1, 2 i 3. lat (Kolb 2014, Ley 2012). Klasyfikację tą przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3. Zmienne stosowane w klasyfikacji GAP (Kolb 2014, Ley 2012).

Zmienna		Punkty
Płeć (G)	żeńską	0
	męską	1
Wiek (A) [w latach]	≤ 60	0
	61-65	1
	> 65	2
Funkcjonowanie płuc (P)	% przewidywanej FVC > 75	0
	50-75	1

Zmienna	Punkty	
	< 50	2
	> 55	0
% przewidywanej DL <sub>co</sub>	36-55	1
	≤ 35	2
	oznaczenie niemożliwe	3

Tabela 4. Stopnie nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc wg klasyfikacji GAP i ich korelacja ze współczynnikiem umieralności (Kolb 2014, Ley 2012).

Stopień	I	II	III
Punkty	0-3	4-5	6-8
Współczynnik umieralności			
w ciągu 1. roku	5,6	16,2	39,2
w ciągu 2. roku	10,9	29,9	62,1
w ciągu 3. lat	16,3	42,1	76,8

Odrębną klasyfikacją posługują się Japończycy. Według niej IPF można podzielić na cztery stopnie, w zależności od wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (ang. *partial pressure of oxygen in the blood*, PaO<sub>2</sub>) (Homma 2015), wyrażonego w torach, które odpowiadają mmHg (NPL 2015):

- I - PaO<sub>2</sub> > 80 Tr w czasie spoczynku;
- II - PaO<sub>2</sub> 70-79 Tr;
- III – PaO<sub>2</sub> 60-69 Tr;
- IV - PaO<sub>2</sub> < 59 Tr w czasie spoczynku.

Spośród pacjentów ze stopniem II/III, stopień nasilenia choroby powinien być zwiększony o jeden, jeśli najniższa saturacja krwi tlenem (ang. *oxygen saturation*, SpO<sub>2</sub>) oznaczona pulsoksymetrycznie w czasie testu 6-minutowego marszu jest niższa niż 90% (Homma 2015).

### 1.2.2. Epidemiologia

W populacji światowej, najczęstszą jednostką chorobową w grupie śródmiąższowych zapaleń płuc jest idiopatyczne włóknienie płuc, które stanowi 47-64% wszystkich chorób z tej grupy (Papla 2010).



Tabela 5. Częstość występowania śródmiąższowych zapaleń płuc (Papla 2010).

Jednostka chorobowa	Częstość występowania w grupie śródmiąższowych chorób płuc [%]
idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, UIP)	47-64
niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP)	14-36
złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP), śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (RB-ILD)	10-17
kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP)	4-12
ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP)	poniżej 2
limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP)	poniżej 2

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Esbriet analitycy Agencji (powołując się na dane z przeglądu systematycznego *Nalysnyk 2012*) oszacowali zapadalność na IPF w Polsce na 600-1800 zachorowań na rok, natomiast chorobowość na 5 600 chorych (*AOTMiT 3/2013*). Na potrzeby analiz zawartych w niniejszym raporcie przeprowadzono badanie ankietowe mające na celu zebranie danych epidemiologicznych IPF w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przeglądzie *Hutchinson 2015* zamieszczono dane epidemiologiczne dla Polski na podstawie próby *Szafrański 2012*, wg której zapadalność na IPF w Polsce wynosi 2,5/100 000 osób. W ograniczeniach tego badania autorzy podkreślają jednak, że próba obejmowała chorych w wieku > 14 lat oraz była przeprowadzona na terenie jednego ośrodka (chorzy hospitalizowaniu w latach 2000-2009 na oddziale płucnym szpitala wojewódzkiego w Radomiu). Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do chorych stanowiących populację docelową dla pirfenidonu (osoby dorosłe z łagodną do umiarkowaną postacią idiopatycznego włóknienia płuc). Z uwagi na powyższe oraz fakt, iż idiopatyczne włóknienie płuc zalicza się do chorób rzadkich, przedstawiono wskaźniki zapadalności i częstości występowania IPF odnotowane w innych państwach.

Z powodu zmienności kryteriów diagnostycznych idiopatycznego włóknienia płuc na przestrzeni lat, częstość występowania tej choroby jest trudna do określenia (*Rafii 2013*). W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, opublikowanym w 1994 roku, zapadalność (ang. *incidence*) na IPF odnotowano u 10,7/100 tys. mężczyzn rocznie i 7,4/100 tys. kobiet rocznie, natomiast częstość wy-

stępowania (ang. *prevalence*) określono na 13/100 tys. dla kobiet i 20/100 tys. dla mężczyzn (Coutlas 1994). W amerykańskim badaniu przeprowadzonym w 2000 roku, w którym wykorzystano dane pochodzące z bazy danych systemu opieki zdrowotnej, częstość występowania IPF wynosiła pomiędzy 14 a 42,7/100 tys., w zależności od tego, czy zastosowano wąskie czy szerokie kryteria identyfikacji przypadków (Raghu 2006). Wyniki odnalezionych badań dotyczących częstości występowania i zapadalności IPF zestawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Częstość występowania i zapadalność na IPF.

Region geograficzny	Okres badania	Częstość występowania na 100 tys. osób (ang. <i>prevalence</i> )	Zapadalność na 100 tys. osób/rok (ang. <i>incidence</i> )	Ref.
<b>Stany Zjednoczone</b>				
Nowy Meksyk	1988-1990	13,2/20,2 <sup>a</sup>	7,4/10,7 <sup>a</sup>	Coutlas 1994
20 stanów	2000	14-42,7 <sup>b</sup>	6,8-16,3 <sup>b</sup>	Raghu 2006
Minnesota	1997-2005	27,9-63 <sup>b</sup>	8,8-17,4 <sup>b</sup>	Pérez 2010
USA	2001-2011	-	chorzy w wieku ≥ 65 lat: 93,7 (95% CI: 91,9; 95,4)	Raghu 2014
<b>Europa</b>				
Czechy	1981-1990	6,5-12,1 <sup>c</sup>	0,74-1,28 <sup>c</sup>	Kolek 1994
Dania	1995-2000	-	7,27	ERS 2015
Dania	2001-2005	-	5,28	ERS 2015
Dania	2003-2009	-	1,3	Hyltdgaard 2014
Finlandia	1997-1998	16-18	-	Hodgson 2002
Belgia (Flandria)	1992-1996	1,25	0,22	Thomeer 2001
Grecja	2004	3,38	0,93	Karakatsani 2009
Niemcy	1986-1990	-	2,42	Liebetau 1992 (za Hutchinsonson 2015)
Norwegia	1984-1998	23,4	4,3	Von Plessen 2003
Wielka Brytania	1991-2003	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 4,6 (95% CI 4,3; 4,9);</li> <li>• kobiety: 3,44 (95% CI: 3,10; 3,82);</li> <li>• mężczyźni: 5,69 (95% CI: 5,24; 6,18).</li> </ul>	Gribbin 2006
Wielka Brytania	2000-2009	-	7,44 (95% CI: 7,12; 7,77)	Navaratnam 2011

Region geograficzny	Okres badania	Częstość występowania na 100 tys. osób (ang. prevalence)	Zapadalność na 100 tys. osób/rok (ang. incidence)	Ref.
<b>Wielka Brytania</b>	2000-2012	-	8,65 (95% CI: 8,40; 8,90)	<i>Maier 2013</i>
<b>Włochy</b>	2005-2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-34 lat: 1,8 (95% CI: 1,6; 1,9);</li> <li>• ≥ 75 lat: 73,5 (CI 95% 60,2; 86,9).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-34 lat: 0,4 (95% CI: 0,3; 0,4);</li> <li>• ≥ 75 lat: 28,1 (CI 95% CI: 27,1; 29,2).</li> </ul>	<i>Agabati 2014</i>
<b>Turcja</b>	2007-2009	-	4,9 <sup>d</sup>	<i>Musellim 2014</i>
<b>Azja</b>				
<b>Tajwan</b>	1997-2007	0,7-6,4 <sup>e</sup>	0,6-1,4 <sup>e</sup>	<i>Lai 2012</i>
<b>Japonia</b>	2005	2,9 <sup>f</sup>	-	<i>Ohno 2008</i>
<b>Japonia</b>	2005	-	1,22	<i>Munakata 1994 (za Hutchinson 2015)</i>
<b>Korea Południowa</b>	1979-1992	-	1,23	<i>Han 2013 (za Hutchinson 2015)</i>

<sup>a</sup> dane odpowiednio dla kobiet i mężczyzn;

<sup>b</sup> dane dla wąskich i szerokich kryteriów identyfikacji przypadków;

<sup>c</sup> dane odnotowane przez cały okres trwania badania;

<sup>d</sup> zapadalność na ILD wynosiła 25,8/100 tys./rok, gdzie 19,9% stanowiło IPF;

<sup>e</sup> dane dla szerokiej definicji IPF;

<sup>f</sup> częstość występowania zgłaszana dla wszystkich postaci idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc wyniosła 3,4/100 tys., z czego 85,7% stanowiło IPF.

W raporcie Orphanet, opublikowanym w lipcu 2015 roku, opartym na systematycznym przeglądzie literatury, oszacowano, iż częstość występowania IPF w Unii Europejskiej wynosi 16,7/100 tys. osób (*Orphanet 2015*).

W ostatnich latach zaobserwowano wzrost częstości występowania IPF, czego przyczyny upatruje się w optymalizacji metod diagnostycznych oraz we wzroście długości życia (*Xaubet 2013*). Zapadalność na IPF wzrasta z wiekiem. W grupie wiekowej 35-44 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./rok, a po 75 r.ż. – 175/100 tys./rok (*Coutlas 1994*). Średni wiek w chwili rozpoznania IPF wynosi od 61 do 66 lat (*Johnston 1997*).

### 1.2.3. Etiologia, patogeneza i czynniki ryzyka

Pomimo wielu badań etiologia i patogeneza idiopatycznego włóknienia płuc w dużej mierze pozostaje nieznana (*Tzouvelekis 2015*). Zakłada się, że w etiopatogenezie śródmiąższowych chorób płuc biorą udział czynniki środowiskowe, zawodowe lub jatrogenne, a także genetyczne (*Spagnolo 2014*). Doniesienia naukowe wskazują, iż czynniki etiologiczne, które mogą mieć znaczenie przy powstawaniu zwłóknień płuc to narażenie na pyły (zarówno organiczne jak i nieorganiczne), zanieczyszczenia powietrza w aglomeracjach miejskich, palenie papierosów oraz zawodowe narażenie na metale (takie

jak kobalt czy aluminium) (*Baumgartner 2000, Johnston 1997*). Do czynników jatrogennych, które określono w oparciu o badania eksperymentalne, zalicza się bleomycynę (cytostatyk stosowany m.in. w leczeniu choroby Hodgkina), amiodaron (lek przeciwarrytmiczny) oraz trójpierścieniowe leki antydepresyjne, zwłaszcza imipraminę (*Camus 2001*). Ponadto, w patogenezie choroby dużą rolę przypisuje się również procesom immunologicznym (*Chudzicka 2010*). Do innych czynników ryzyka idiopatycznego włóknienia płuc zalicza się płeć męską, palenie tytoniu (zwłaszcza > 20 paczko-lat), liczne i różnorodne narażenia środowiskowe i pracę w niektórych zawodach (np. przy hodowli ptactwa, obróbce kamienia czy w rolnictwie), przewlekłe zakażenie wirusowe (wirus Epsteina-Barra, wirus zapalenia wątroby typu C), refluks żołądkowo-przełykowy (*Rowińska-Zakrzewska 2015*) czy cukrzycę typu 2 (*Ley 2013*).

Za kluczowe elementy patogenezy idiopatycznego włóknienia płuc uznaje się uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych i zaburzenie funkcji lub zmianę fenotypu fibroblastów (*Mehrad 2007, Todd 2012, Sakai 2013, Shi 2009*). Każde uszkodzenie tkanek w ustroju, zapoczątkowuje proces gojenia, czyli wytwarzania włóknistej blizny z włókien kolagenowych produkowanych przez fibroblasty (*Lwebuga-Mukasa 1991, Mehrad 2007, Shi 2009*). Włóknienie<sup>1</sup> mięszu płuca jest także skutkiem pobudzenia fibroblastów oraz tworzenia nieprawidłowych złogów kolagenu odpornych na degradację. Złożoność budowy anatomicznej i histologicznej płuc jest przyczyną istotnych trudności lub nawet całkowitej niemożności odbudowy prawidłowej struktury po masywnym uszkodzeniu. Jeśli prawidłowa odnowa jest niemożliwa, uszkodzone miejsca wypełniają się patologiczną tkanką włóknistą (*Lwebuga-Mukasa 1991, Raghu 2011, Sakai 2013, Shi 2009*). Samoistne włóknienie płuc jest wynikiem nieprawidłowej interakcji pomiędzy komórkami nabłonka a komórkami podścieliska mięszu płuca oraz zaburzonego gojenia przewlekłych uszkodzeń nabłonka pęcherzyków, przy nieobecnych lub słabo wyrażonych zmianach zapalnych (*Eblahgie 2006, Lwebuga-Mukasa 1991, Maher 2007, Sakai 2013*). W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że w idiopatycznym włóknieniu płuc, przeciwieństwo do wielu innych chorób śródmiąższowych, zapalenie stanowi jedynie tło dla toczącego się włóknienia, które jest odpowiedzią na bezpośrednie uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych o nieznaną przyczynę (*Eblahgie 2006, Sakai 2013, Todd 2012*). Uważa się, że idiopatyczne włóknienie płuc charakteryzuje się zaburzoną aktywacją ścieżek sygnałowych zaangażowanych w proces gojenia ran (ang. *wound healing*) oraz brakiem równowagi pomiędzy mediatorami pro- i przeciwwłóknieniowymi. Przewlekłe uszkodzenie nabłonka płuc (spowodowane różnymi czynnikami np. paleniem papierosów) wydaje się przyczyniać do zaburzenia tej równowagi. Ponieważ do rozwoju IPF dochodzi u mniejszości osób z ekspozycją na szkodliwe czynniki, sugeruje się istnienie predyspo-

<sup>1</sup> Włóknienie jest zjawiskiem polegającym na ogniskowej ekspansji fibroblastów w mięszu płuca i nadmiernej akumulacji produkowanych przez nie białek macierzy zewnątrzkomórkowej (głównie kolagenu) (*Todd 2012*).

zycji genetycznych powiązanych z tą chorobą. Należy jednak zauważyć, że ze względu na fakt, iż choroba pojawia się w stosunkowo późnym wieku, udział poszczególnych genów jest trudny do określenia (Spagnolo 2014). Ocenia się, że w 0,5-3,7% przypadków choroba występuje rodzinnie i dziedziczy się prawdopodobnie, jako cecha autosomalna ze zmienną penetracją (PAN 2011). Jako powiązane z IPF wymienia się zarówno geny ulegające ekspresji wyłącznie w komórkach nabłonka pęcherzyków, np. białka C surfaktantu *SFTPC* czy białko A2 surfaktantu *SFTPA2*, jak i bardziej wszechobecne. Mutacje w obrębie genów związanych z telomerazą występują w prawie 10% przypadków rodzinnego występowania IPF i 1-3% przypadków indywidualnych. Podobnie występowanie wariantu rs35705950 genu *MUC5B* jest powiązane zarówno z rodzinnymi jak i indywidualnymi przypadkami choroby. Co ciekawe, wariant ten wydaje się być specyficznie związany z idiopatycznym włóknieniem płuc, gdyż nie wykazano związku z jego występowaniem dla innych chorób śródmiąższowych np. sarkoidozy. Najnowsze badania wskazują, że dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby są zaburzenia we wrodzonych mechanizmach regulacji układu odpornościowego, adhezji komórkowej i naprawie DNA (Spagnolo 2014). Zmiany genetyczne powiązane z IPF podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Geny powiązane z idiopatycznym włóknieniem płuc (Spagnolo 2014).

Gen	Chromosom	Przypuszczalny udział w patogenezie choroby	Powiązany z:
<i>CDKN1A</i>	6p21.2	nieprawidłowa reakcja na uszkodzenie komórek i zwiększona utrata komórek nabłonka pęcherzyków	indywidualnymi przypadkami IPF
<i>ELMOD2</i>	4q31.1	nieprawidłowa odpowiedź komórek gospodarza na infekcje wirusowe	rodzinnymi przypadkami IPF
<i>HLA-Class II</i>	6p21.31	nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna	indywidualnymi przypadkami IPF
<i>IL1RN</i>	2q14.2	tworzenie środowiska prozapalnego i sprzyjającego włóknieniu w płucach	indywidualnymi przypadkami IPF
<i>IL8</i>	4q13.3	zaburzenia aktywacji neutrofilów i angiogeneza	indywidualnymi przypadkami IPF
<i>MUC5B</i>	11p15.5	zaburzenia odpowiedzi komórek gospodarza, błędy w czasie naprawy uszkodzeń pęcherzyków płucnych, bezpośrednio uszkodzenie pęcherzyków płucnych	rodzinnymi przypadkami IPF i idiopatycznego zapalenia płuc oraz zwiększonym przeżyciem chorych
<i>TERC</i>	3q26.2	zaburzenia wymiany komórek i ich naprawy po uszkodzeniu	rodzinnymi przypadkami idiopatycznego zapalenia płuc
<i>TERT</i>	5p15.33	zaburzenia wymiany komórek i ich naprawy po uszkodzeniu	indywidualnymi i rodzinnymi przypadkami IPF
<i>TGF-β1</i>	19q13.1	aktywacja fibroblastów i ich różnicowanie w miofibroblasty; proliferacja i przeżycie miofibroblastów, produkcja kolagenu	indywidualnymi przypadkami IPF oraz progresją choroby
<i>TOLLIP</i>	11p15.5	zaburzenia w wrodzonych mechanizmach regulacji układu odpornościowego	indywidualnymi przypadkami IPF oraz zwiększoną umieralnością

Gen	Chromosom	Przypuszczalny udział w patogenezie choroby	Powiązany z:
wego			
TP53	17p13.1	nieprawidłowa reakcja na uszkodzenie komórek i zwiększona utrata komórek nabłonka pęcherzyków	zwiększonym przeżyciem chorych

#### 1.2.4. Rozpoznanie i objawy

Rozpoznanie chorób z grupy śródmiąższowych chorób płuc opiera się przede wszystkim na:

- wywiadzie lekarskim mającym na celu wykluczenie innych przyczyn chorób śródmiąższowych płuc,
- tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR, ang. *high-resolution computed tomography*, HRCT),
- biopsji płuca wraz z oceną histopatologiczną (*Raghu 2011*).

Szczegółowy wywiad lekarski jest niezbędny do prawidłowego rozpoznania idiopatycznego włóknienia płuc, ponieważ umożliwia wykluczenie innych przyczyn chorób śródmiąższowych płuc, jak również pozwala uzyskać pełną historię kontaktu z substancjami mogącymi mieć wpływ na wystąpienie choroby (*Hospenthal 2006*). Rozpoznanie różnicowe IPF obejmuje przede wszystkim wykluczenie przewlekłego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (sugerować może je limfocytoza  $\geq 40\%$  w badaniu popłuczyn oskrzelowo-płucnych) oraz chorób układowych, szczególnie u chorych młodszych, głównie kobiet (*Raghu 2011, Rowińska-Zakrzewska 2015*).

W 2011 roku, wytyczne opracowane we współpracy ATS, ERS, JRS i ALAT zaleciły podstępowanie diagnostyczne, polegające na:

- wykluczeniu innych znanych przyczyn choroby śródmiąższowej płuc (w tym przewlekłego, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, narażenia zawodowego, chorób tkanki łącznej i toksycznego działania leków);
- stwierdzeniu obecności typowego obrazu zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości u pacjentów, którzy nie byli poddani chirurgicznej biopsji płuc;
- zgodności obrazu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oraz obrazu histopatologicznego u pacjentów poddanych chirurgicznej biopsji płuca (*Raghu 2011*).

Kryteria rozpoznania UIP na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oraz wyników badania histopatologicznego zawiera Tabela 8 oraz Tabela 9 (*Raghu 2011*).

Tabela 8. Kryteria rozpoznania UIP w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (Raghu 2011).

UIP (spełnione wszystkie poniższe cechy)	Możliwe UIP (spełnione wszystkie poniższe cechy)	Obraz nie odpowiada UIP (spełniona którakolwiek z poniższych cech)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany dominują podopłucnowo, w polach dolnych</li> <li>• zmiany siateczkowate</li> <li>• obraz plastra miodu z rozstrzeniami z pociągania lub bez rozstrzeni</li> <li>• brak cech nietypowych dla UIP (trzecia kolumna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany dominują podopłucnowo, w obszarach przypodstawnych</li> <li>• zmiany siateczkowate</li> <li>• brak cech nietypowych dla UIP (trzecia kolumna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany dominują w polach górnych lub środkowych</li> <li>• zmiany dominują wzdłuż oskrzeli i naczyń</li> <li>• rozległe obszary mlecznego szkła (bardziej rozległe niż obszary zmian siateczkowatych)</li> <li>• obfite zmiany drobnoguzkowe (obustronne, dominujące w płatach górnych)</li> <li>• dyskretne torbiele (liczne, obustronne, poza obszarami plastra miodu)</li> <li>• obraz rozlanej mozaiki/pułapki powietrznej (obustronnie, w ≥3 płatach)</li> <li>• zagęszczenia miąższowe w granicach segmentu/segmentów lub płata/płatów</li> </ul>

Tabela 9. Kryteria histopatologiczne dla UIP (Raghu 2011).

UIP (spełnione wszystkie poniższe cechy)	Prawdopodobne UIP	Możliwe UIP (spełnione wszystkie poniższe cechy)	Obraz nie odpowiada UIP (spełniona którakolwiek z poniższych cech)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilone włóknienie i zaburzenia architektury płuca, możliwe obszary plastra miodu, dominujące podopłucnowo lub okołoprzeogrodowo</li> <li>• nierównomiernie rozłożone obszary włóknienia</li> <li>• ogniska fibroblastyczne</li> <li>• brak cech nietypowych dla UIP (ostatnia kolumna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilone włóknienie i zaburzenia architektury płuca, możliwe obszary plastra miodu</li> <li>• nieobecne nierównomiernie rozłożone obszary włóknienia albo ogniska fibroblastyczne (ale nie obydwie te cechy)</li> <li>• brak cech nietypowych dla UIP (ostatnia kolumna) <b>albo</b></li> <li>• jedynie zmiany typu plastra miodu<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieregularne lub rozlane obszary włóknienia z cechami zapalenia śródmiąższowego lub bez zapalenia</li> <li>• nie ma innych cech typowych dla UIP (pierwsza kolumna)</li> <li>• brak cech nietypowych dla UIP (ostatnia kolumna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• błony hialinowe<sup>2</sup></li> <li>• organizujące się zapalenie płuc<sup>2,3</sup></li> <li>• ziarniniaki<sup>3</sup></li> <li>• wyraźne śródmiąższowe nacieki zapalne poza obszarami „plastra miodu”</li> <li>• dominujące zmiany bronchocentryczne</li> <li>• inne cechy wskazujące na alternatywne rozpoznanie</li> </ul>

1 Najczęściej w przypadku skrajnie zaawansowanej choroby, gdy materiał pobrano z obszarów plastra miodu (w innych częściach płuca może występować typowy obraz UIP). Aby uniknąć takiej sytuacji, należy wybrać miejsce pobrania materiału na podstawie obrazu TKWR.

2 Mogą występować podczas zaostżenia IPF.

3 W rzadkich przypadkach w badanym materiale poza typowymi cechami UIP mogą występować nieliczne lub izolowane ziarniniaki i/lub komponent obrazu organizującego się zapalenia płuc.

Główną rolę w rozpoznaniu IPF odgrywa tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Pacjentów z podejrzeniem IPF należy dokładnie ocenić w kierunku możliwych do wykrycia przyczyn śródmiąższowych chorób płuc. W przypadku ich niestwierdzenia, ze względu na fakt, iż obraz TKWR jest swoisty dla IPF (zacienienia linijne i siateczkowate dominujące przy podstawie płuc obwodowo i podopłucnowo, zwykle z zaburzeniami architektury płuca, z rozstrzeniami oskrzeli z pociągania i skupiskami torbielowatych przestrzeni powietrznych o średnicy 3-40 mm dającymi obraz plastra miodu;



mogą także występować zwykle niewielkie zacieńczenia typu mlecznego szkła), stwierdzenie typowych objawów choroby jest wystarczające do ustalenia rozpoznania. W innych przypadkach IPF można rozpoznawać na podstawie kombinacji określonych obrazów w TKWR i badania histopatologicznego (Rowińska-Zakrzewska 2014). Rozpoznanie IPF na podstawie zgodności kryteriów TKWR oraz obrazu histopatologicznego przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego (Raghu 2011).

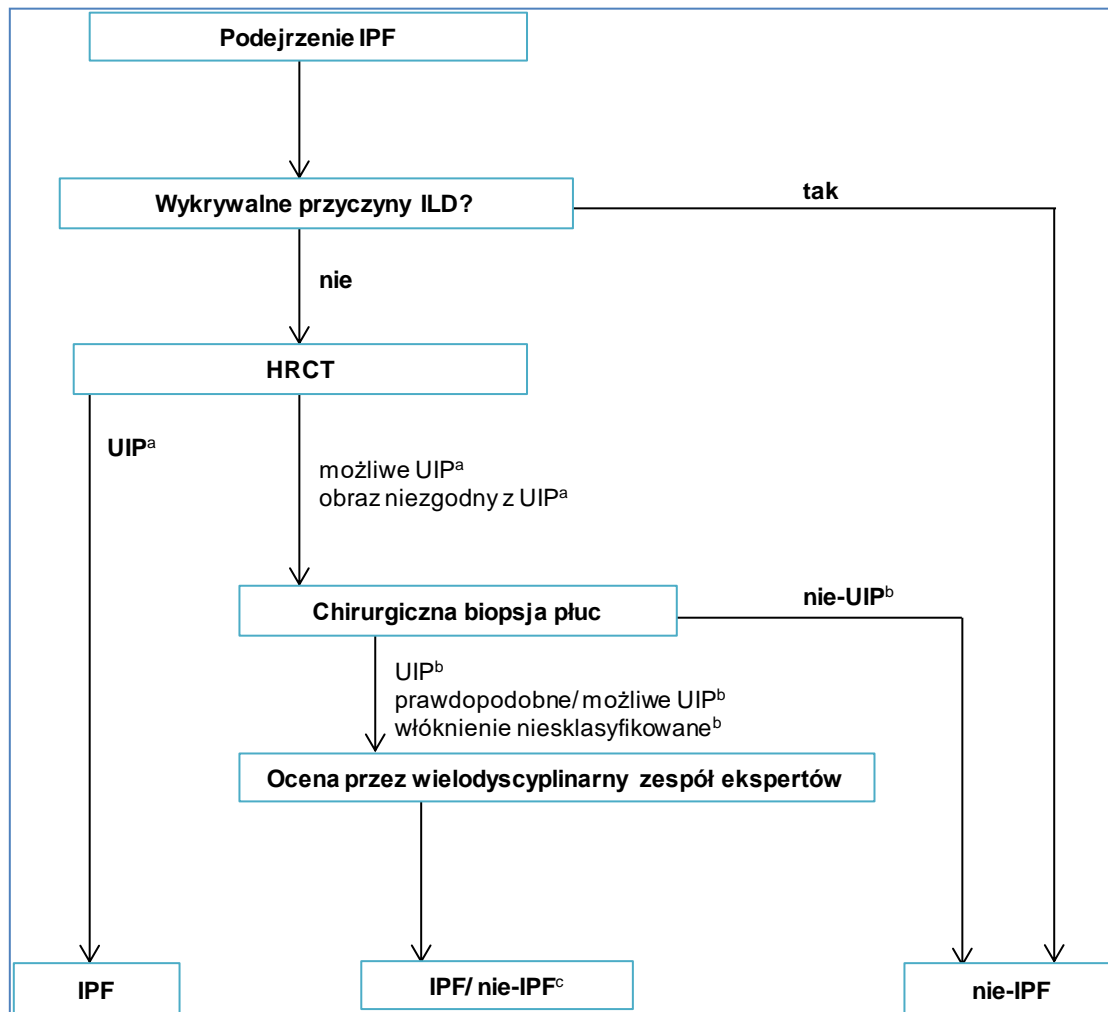
TKWR	Biopsja chirurgiczna (jeśli była wykonana)	Rozpoznanie IPF
UIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UIP</li> <li>▪ prawdopodobne UIP</li> <li>▪ możliwe UIP</li> <li>▪ niesklasyfikowane włóknienie płuc*</li> </ul>	<b>TAK</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obraz nie odpowiada UIP</li> </ul>	NIE
możliwe UIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UIP</li> <li>▪ prawdopodobnie UIP</li> </ul>	<b>TAK</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ możliwe UIP</li> <li>▪ niesklasyfikowane włóknienie płuc*</li> </ul>	PRAWDOPODOBNE <sup>^</sup>
obraz nie odpowiada UIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obraz nie odpowiada UIP</li> </ul>	NIE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UIP</li> <li>▪ prawdopodobnie UIP</li> <li>▪ możliwe UIP</li> <li>▪ niesklasyfikowane włóknienie płuc*</li> <li>▪ obraz nie odpowiada UIP</li> </ul>	MOŻLIWE <sup>^</sup>

\* Niesklasyfikowane włóknienie płuc: niektóre biopsje mogą wskazywać na włóknienie, nie spełniając kryteriów dla UIP i innych idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc.

<sup>^</sup> Rozpoznanie dokonane przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów powinno obejmować dyskusję na temat możliwych błędów próbkowania i ponownej oceny techniką TKWR.

Algorytm diagnostyczny dla idiopatycznego włóknienia płuc zaprezentowany w wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 roku przedstawiono schematycznie poniżej (Rysunek 1). Według algorytmu, u pacjentów z podejrzeniem IPF (czyli pacjentów z niewyjaśnionymi dusznościami wysiłkowymi i/lub kaszlem z objawami choroby śródmiąższowej płuc [ang. *interstitial lung disease, ILD*]), należy dokładnie zbadać i zidentyfikować przyczynę ILD. W przypadku braku zidentyfikowania przyczyny ILD, gdy obraz TKWR wskazuje na występowanie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc, rozpoznanie IPF można uznać za zasadne. W przypadku braku obrazu w TKWR wskazującego na UIP, IPF może zostać zdiagnozowane dodatkowo przez biopsję chirurgiczną płuc, której obraz histopatologiczny wskazuje na występowanie UIP. Dokładność rozpoznania idiopatycznego włóknienia płuc wzrasta wraz z oceną wyników badania histopatologicznego dokonaną przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów chorób śródmiąższowych płuc.

Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu 2011).



a – odnosi się do Tabela 8; b – odnosi się Tabela 9; c – odnosi się do Tabela 10.

Początek objawów idiopatycznego włóknienia płuc często jest opisywany jako „podstępny” ze stopniowym pogorszeniem. Zazwyczaj najczęstszym objawem jest duszność wysiłkowa, która rozwija się powoli, często do duszności odczuwanej w spoczynku. Chociaż u około 5% pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo w momencie rozpoznania, pacjenci mogą znacząco ograniczać swoją aktywność (w celu uniknięcia uczucia duszności). Zazwyczaj chorzy odczuwają drażniący, suchy, oporny na leki kaszel, jednak niektórzy pacjenci mogą skarżyć się na objawy, takie jak gorączka, zmęczenie, złe samopoczucie i bóle mięśni, choć te są na ogół rzadkie (Harari 2005, Hospenthal 2006). W większości przypadków pacjenci odczuwają objawy powyżej 6. miesięcy przed zgłoszeniem się do lekarza, a większość z nich zostaje objęta opieką pulmonologa 1-2 lata po ich pojawieniu się. Badania fizykalne u ponad 80% chorych ujawniają drobne „trzaski” podczas wdechu (rzężenia). Wraz z postępowaniem choroby, rzężenia przechodzą w kierunku górnych obszarów płuc. Dalsze badania fizykalne są istotne dopiero w późniejszym przebiegu choroby, gdy może się uwidocznic ciężkie nadciśnienie

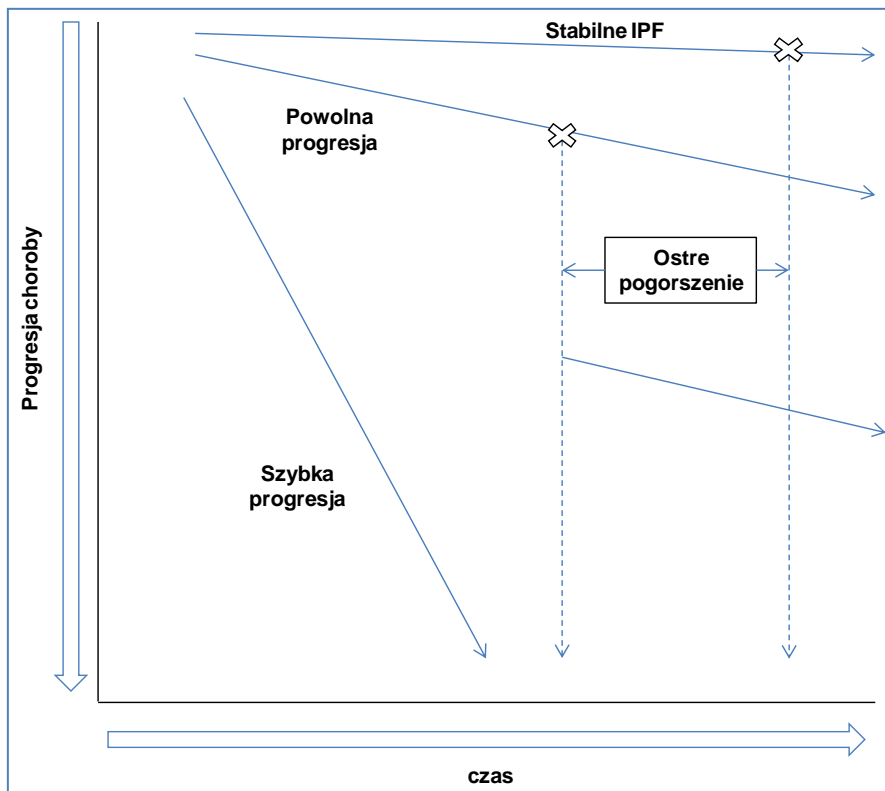
płucne i objawy serca płucnego. U 25-50% osób z IPF występuje pałeczkowatość palców (ang. *clubbing*) (Harari 2005).

### 1.2.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

Idiopatyczne włóknienie płuc stanowi najczęstszą przyczynę zgonu wśród postępujących chorób płuc (Rafii 2013). Naturalną historię IPF opisuje się jako postępujący spadek w subiektywnej i obiektywnej funkcji płuc, aż do ostatecznego zgonu z powodu niewydolności oddechowej lub komplikacji chorób współistniejących.

Dostępne badania podłużne (ang. *longitudinal studies*) nie pozwalają na jasną ocenę mediany czasu przeżycia w IPF. Wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych wskazują na średni czas przeżycia od 2 do 3 lat od chwili zdiagnozowania IPF. Istnieje kilka możliwych naturalnych historii choroby dla pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (Rysunek 2), a dla konkretnego pacjenta, naturalna historia IPF jest nieprzewidywalna w czasie diagnozy. U większości pacjentów występuje powolna, stopniowa progresja przez wiele lat. Niektórzy pacjenci pozostają stabilni, podczas gdy u innych występuje szybkie pogorszenie, z kolei u innych pacjentów mogą wystąpić epizody ostrego pogarszania niewydolności oddechowej. Nie wiadomo, czy różne naturalne historie choroby stanowią odrębne fenotypy IPF, czy przebieg choroby zmienia się pod wpływem różnych czynników, tj. geograficznych, etnicznych, kulturowych, rasowych lub innych. Ponadto, wpływ na przebieg choroby może mieć występowanie innych chorób towarzyszących, takich jak np. rozedma płuc czy nadciśnienie płucne (Raghu 2011).

Rysunek 2. Naturalna historia IPF (Raghu 2011).



Według danych literaturowych ostre zaostrzenie IPF (ang. *acute exacerbation*) występuje u około 5-10% chorych z IPF (Kim 2013, Raghu 2011), jednak dane z badań klinicznych wskazują, iż częstość tego zdarzenia jest znacznie niższa (Kim 2013). Duże rozbieżności w oszacowaniu częstości występowania zaostrzeń IPF mogą wynikać z odmiennych kryteriów ich diagnozowania (Kim 2013), przyjętych w badaniach kryteriów selekcji pacjentów (stopnia ciężkości choroby) oraz z prawdopodobnie występujących różnic etnicznych (Collard 2013). Obecnie, jako najczęściej stosowane kryteria rozpoznania ostrego zaostrzenia IPF, przyjmuje się obecność zdiagnozowanego IPF i niewyjaśnionego pogorszenia lub rozwoju duszności w ciągu 30 dni, stwierdzenie zaburzeń architektury płuc np. obrazu „plastra miodu” charakterystycznych dla IPF w obrazie TKWR, brak dowodów na obecność zapalenia płuc potwierdzony biopsją płuc lub w badaniu popłuczyn oskrzelowo-płucnych. Ponadto należy wykluczyć inne przyczyny zaostrzenia np. niewydolność serca czy zatorowość płucną (Collard 2007, Travis 2013).

Mediana przeżycia chorych z IPF od momentu rozpoznania wynosi 3-5 lat (Rowińska-Zakrzewska 2015), a ryzyko zgonu z powodu włóknienia płuc wzrasta wraz z wiekiem. Śmiertelność w Stanach Zjednoczonych z powodu IPF w 2003 roku wyniosła 61,2 zgonów/1 mln mężczyzn i 54,5/1 mln kobiet (Olson 2007). W Japonii wskaźnik śmiertelności dla IPF oszacowano na 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,5/100 tys. u kobiet (3,0/100 tys. u obu płci) (Iwai 1994). Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że śmiertelność z IPF jest większa w miesiącach zimowych (Olson 2009). Za najczęstszą przyczynę

śmierci wśród chorych na IPF uznaje się postępującą chorobę płuc (60% przypadków), jak również chorobę wieńcową, zatorowość płucną i raka płuc (Raghu 2011). Rak płuc rozwija się u 10-15% chorych z IPF (Rowińska-Zakrzewska 2015).

Stopień zaawansowania choroby i nasilenie czynnościowe u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc w momencie diagnozy są różnorodne. Stadia choroby zostały określone jako „łagodne”, „umiarkowane”, „ciężkie”, „początkowe” oraz „zaawansowane” i często są oparte na pomiarach funkcjonowania płuc w spoczynku i/lub zakresie zaburzeń radiologicznych. Za szczególnie istotną uznaje się identyfikację pacjentów z podwyższonym ryzykiem zgonu w ciągu 2 lat i szybkie rozpatrzenie u nich przeszczepienia płuc. Obserwacje praktyki klinicznej wskazują, iż określone cechy mogą być związane z większym ryzykiem zgonu (Tabela 11) (Raghu 2011).

Tabela 11. Czynniki związane z podwyższonym ryzykiem zgonu u chorych na IPF (Raghu 2011).

#### Czynniki podstawowe

- stopień nasilenia duszności
- zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ) < 40% wartości należnej
- desaturacja krwi  $\leq 88\%$  podczas testu 6-minutowego marszu
- obraz „plastra miodu” w obrazie TKWR
- nadciśnienie płucne

#### Czynniki długookresowe (ang. *longitudinal factors*)

- wzrost nasilenia duszności
- zmniejszenie natężonej pojemności życiowej o  $\geq 10\%$  wartości całkowitej
- zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla ( $DL_{CO}$ ) o  $\geq 15\%$  wartości całkowitej
- wzrost stopnia zwłóknienia w obrazie TKWR

Ważnym czynnikiem prognostycznym jest saturacja krwi ( $Sp_{O_2}$ ) podczas testu 6-minutowego marszu (6MWT). W badaniu przeprowadzonym na grupie 197 chorych wykazano, że pacjenci, u których w czasie testu 6MWT wykonanego na początku  $Sp_{O_2}$  wyniosła  $\leq 88\%$  mediana przeżycia wynosiła 3,21 lat w porównaniu z 6,83 u pacjentów z  $Sp_{O_2} > 88\%$  ( $p = 0,006$ ) (Flaherty 2006). Z kolei w innej próbie wykazano, że pacjenci, u których wynik testu 6MWT obniżył się w ciągu 24 tygodni o  $> 50$  m, charakteryzowali się wyższym ryzykiem śmiertelności w okresie jednego roku w porównaniu z chorymi, u których odnotowano spadek o  $\leq 50$  m: HR = 2,53 (95% CI: 0,94; 6,79),  $p = 0,066$  (Nathan 2015c).

Kolejnym istotnym czynnikiem predykcyjnym jest zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC). W próbie przeprowadzonej na grupie 1 156 pacjentów obserwowano zmianę FVC w okresie 24 tygodni. W badaniu tym wykazano, że u chorych ze spadkiem wartości FVC  $\geq 10\%$  ryzyko zgonu w ciągu kolejnego roku jest prawie pięciokrotnie wyższe (HR = 4,78 [95% CI: 3,12; 7,33],  $p < 0,001$ ) a u chorych ze spadkiem w granicach od 5 do  $< 10\%$  dwukrotnie wyższe (HR = 2,14 [95% CI: 1,43; 3,20],  $p < 0,001$ ) niż u chorych ze spadkiem  $< 5\%$  (*du Bois 2011*).

Za inne niekorzystne czynniki rokownicze w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc uznaje się:

- wiek pacjenta – ryzyko zgonu wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 50 r.ż.;
- płeć – w większości badań potwierdzono, iż mężczyźni mają gorsze rokowania niż kobiety;
- palenie tytoniu (według części badań);
- zmniejszony wskaźnik BMI – w badaniu kohortowym na grupie 197 pacjentów z IPF zwiększenie BMI o jedną jednostkę wiązało się ze znamienym zwiększeniem przeżywalności; HR = 0,93 (95% CI: 0,89; 0,97) (*Kim 2015*).

Wartość prognostyczna czynników geograficznych, etnicznych, kulturowych i rasowych pozostaje nieznana (*Raghu 2011*).

### 1.2.6. Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w idiopatycznym włóknieniu płuc opiera się przede wszystkim na wytycznych zaproponowanych przez ATS, ERS, JRS i ALAT w 2011 roku oraz ich aktualizacji przeprowadzonej w 2015 r. (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.1. ).

Przedstawione poniżej opcje leczenia IPF opisano w oparciu o niesystematyczny przegląd baz informacji medycznej.

#### **Leczenie nefarmakologiczne**

Leczenie nefarmakologiczne idiopatycznego włóknienia płuc polega przede wszystkim na długotrwałej terapii tlenowej lub przeszczepieniu płuc, jak również rehabilitacji oddechowej czy mechanicznej wentylacji w przypadku niewydolności oddechowej (*Behr 2013*).

#### **Przeszczepienie płuc**

Ze względu na określone kryteria kwalifikacji przeszczepienie płuc nie jest dostępne dla każdego pacjenta. Skuteczność przeszczepienia płuc nie prowadzi do całkowitego wyleczenia, a polega na wydłużeniu przeżycia całkowitego pacjentów z IPF (*Rafii 2013*). Pięcioletnie przeżycie po przeszczepieniu

płuc wynosi od 50% do 56%, natomiast przeżycie 10-letnie dochodzi do 30% (Tzouvelekis 2015a). Z uwagi na ryzyko odrzucenia przeszczepu, a tym samym wzrost ryzyka zgonu, pacjenci po przeszczepieniu wymagają leczenia immunosupresyjnego przez całe życie. W celu identyfikacji ewentualnych powikłań infekcyjnych i zapalnych pacjenci muszą również pozostać pod stałym nadzorem bronchoskopowym (Rafii 2013).

Do kryteriów kwalifikujących pacjentów do przeszczepienia płuc należy przede wszystkim wiek – według Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepienia Serca i Płuc (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT*), w przypadku pojedynczego przeszczepienia płuca (ang. *single lung transplantation, SLT*) granica wieku wynosi 65 lat, a w przypadku obustronnego przeszczepienia płuc (ang. *bilateral lung transplantation, BLT*) 60 lat (Orens 2006). Dopuszcza się jednak pewne odstępstwa od powyższego kryterium, w zależności od wydolności pacjenta i obecności chorób współistniejących (Rafii 2013).

Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepienia Serca i Płuc zalecają kierowanie pacjentów z rozpoznaniem idiopatycznym włóknieniem płuc do oceny kwalifikującej do przeszczepów już na początku diagnozy, niezależnie od parametrów czynnościowych płuc (Orens 2006, Rafii 2013). Decyzja o przeprowadzeniu przeszczepienia płuc u chorych z IPF wymaga dokładnej oceny ryzyka i potencjalnych korzyści z tym związanych, dlatego też zaawansowany wiek wyklucza wielu pacjentów z IPF (Meltzer 2008).

W ostatnich latach preferowane jest obustronne przeszczepienie płuc, które uznaje się za korzystniejsze w porównaniu do pojedynczego przeszczepienia płuc (Rafii 2013). Według amerykańskiej sieci gromadzącej dane na temat przeszczepiania narządów (ang. *Organ Procurement and Transplantation Network*), roczne, 3-letnie i 5-letnie przeżycie dla SLT wynosi odpowiednio 84,1%, 60,5% i 44,1%, a dla BLT odpowiednio 82,7%, 64,8% i 50,4% (stan na 25 września 2015 r.) (OPTN 2015).

### **Leczenie wspomagające**

Niezależnie od terapii podstawowej, pacjenci z IPF powinni być leczeni wspomagająco, w zależności od ich stanu klinicznego. Przykładowo, przy hipoksemii powysiłkowej zaleca się dodatkowo suplementację tlenem, pomimo iż w badaniach nie wykazano różnic w jakości życia u pacjentów z IPF, którzy ją otrzymywali w porównaniu do pacjentów nie stosujących suplementacji (Tzouvelekis 2015a).

Pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc należy zachęcać do uczestniczenia w programach rehabilitacji oddechowej. Pomimo braku dowodów naukowych jednoznacznie potwierdzających skutecz-



ność kliniczną rehabilitacji oddechowej u pacjentów z IPF, wskazuje się na zależność między wydolnością wysiłkową pacjentów z IPF a siłą mięśnia czworogłowego (Nishiyama 2005). Trening kończyn dolnych może tym samym zwiększać tolerancję wysiłkową u pacjentów z IPF, podobnie jak u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). Całkowita jakość życia pacjentów z IPF jest obniżona, głównie z powodu zaburzeń w zakresie zdrowia fizycznego i postrzeganej niezależności (De Vries 2001). Rehabilitacja oddechowa wpływa także na wynik testu 6-minutowego marszu, nasilenie duszności oraz poprawą w zakresie objawów takich jak lęk i depresja (Tzouvelekis 2015a).

## Leczenie farmakologiczne

### Leczenie przeciwzakrzepowe

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych z kortykosteroidami lub bez kortykosteroidów badano w randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów w Japonii (Kubo 2005). U pacjentów leczonych terapią przeciwzakrzepową (n = 23) wykazano istotny statystycznie wzrost przeżycia całkowitego (p = 0,04), w porównaniu do leczonych bez antykoagulacji (n = 33) (Kubo 2005). Należy jednak zwrócić uwagę na istotne ograniczenia tego badania, takie jak brak zaślepienia, brak wykluczenia zatorowości płucnej jako przyczyny pogorszenia stanu zdrowia czy niewystarczająca dokumentacja dotycząca stosowania terapii przeciwzakrzepowej w leczeniu ambulatoryjnym.

W amerykańskim badaniu ACE-IPF (ang. *AntiCoagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*), zakończonym w 2011 roku, stosowanie warfaryny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w populacji IPF, która nie miała innych wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego (Noth 2012). W świetle nowych dowodów naukowych – autorzy niemieckich wytycznych postępowania terapeutycznego w IPF zdecydowanie nie rekomendują (z niem. „*stark negativ*”) wdrożenia terapii przeciwzakrzepowej w rozpatrywanym wskazaniu (Behr 2013a). Podobnie w zaleceniach ATS, ERS, JRS i ALAT eksperci nie opowiadają się za stosowaniem tego typu leczenia u chorych z IPF (z ang. *strong recommendation against use*) (Raghu 2015).

### Zastosowanie kortykosteroidów

W ramach przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration dotyczącego oceny skuteczności klinicznej kortykosteroidów u pacjentów z IPF, zwrócono uwagę na niewystarczającą liczbę danych z randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane kryteria włączenia PS (Richeldi 2003). Aktualizacja tego przeglądu ponownie wykazała brak dowodów wskazujących na skuteczność kortykosteroidów w leczeniu IPF (Richeldi 2013). Ponadto podkreśla się, że dowody naukowe dla

rutynowego stosowania kortykosteroidów w IPF są niskiej jakości. Uznaje się jednak, iż przy braku terapii alternatywnej można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w niektórych schorzeniach, takich jak nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc lub zaostrzenia IPF (*Raghu 2011*).

### Terapia skojarzona

W ramach badania *IFIGENIA* (z ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual*) oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo N-acetylocysteiny stosowanej w dawce 600 mg 3 razy na dobę względem placebo (interwencja badana i placebo w skojarzeniu z prednizonem i azatiopryną). Zastosowanie N-acetylocysteiny wiązało się z istotną redukcją spadku pojemności życiowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla po 1 roku (*Hunninghake 2005*), należy jednak zwrócić uwagę na liczne ograniczenia badania, tj.:

- analizę wyników przeprowadzono w oparciu o niepełną populację ITT – w analizie uwzględniono pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, spełnili kryteria włączenia do badania oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i dla których wykonano przynajmniej pomiary początkowe (155 chorych). Dla brakujących danych zastosowano metodę LOCF (z ang. *last observation carried forward*), czyli imputację danych polegającą na zastępowaniu brakujących danych ostatnim dostępnym pomiarem. W ten sposób do analizy zmian pojemności życiowej włączono 139 chorych, a DL<sub>CO</sub> 131 chorych;
- wysokie ryzyko popełnienia błędu I rodzaju, który mógł wpłynąć na przeszacowanie efektu leczenia;
- niejasny związek zaobserwowanego efektu z klinicznie istotnymi punktami końcowymi (jakość życia, duszność, przeżycie całkowite);
- brak pewności czy zaobserwowany efekt terapeutyczny wiązał się z zastosowaniem monoterapii N-acetylocysteiną czy terapii skojarzonej N-acetylocysteiny, prednizonu i azatiopryny (terapia trójlekowa) (*Demedts 2005*).

W celu zweryfikowania wiarygodności wyników badania *IFIGENIA*, rząd Stanów Zjednoczonych zasponsorował badanie *PANTHER-IPF* (z ang. *Prednisone, Azathioprine and N-Acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*), w ramach którego porównywano efektywność kliniczną terapii trójlekowej (N-acetylocysteina, prednizon i azatiopryna) oraz N-acetylocysteiny w monoterapii względem placebo. Wyniki badania wskazują na istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonu i hospitalizacji chorych leczonych terapią trójlekową względem placebo (Tabela 12). Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych wskazujących na występowanie korelacji między zastosowaniem jednego z leków wchodzących w skład terapii trójlekowej a zwią-

szonym ryzykiem występowania działań niepożądanych (w czasie trwania badania), przerwano stosowanie terapii trójlekowej, przy dalszej kontynuacji leczenia N-acetylocysteiną (Behr 2012, Raghu 2012). Od momentu ukazania się wyników badania PANTHER-IPF zauważono jednak, że większa toksyczność terapii występowała w czasie, kiedy podawano wysokie dawki prednizonu, co wskazuje że efekt ten był wywołany właśnie działaniem kortykosteroidu w wysokich dawkach a nie azatiopryny, jak również, że nie był on związany z niskimi dawkami prednizonu (dawkę leku zmniejszano w ciągu pierwszych 4-6 miesięcy badania) (Staitieh 2015).

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii trójlekowej i placebo w 60. tygodniu badania PANTHER-IPF (Raghu 2012).

Punkt końcowy	Terapia trójlekowa (n = 77) [% (95% CI)]	Placebo (n = 78) [% (95% CI)]	HR (95% CI)	p
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	19,8 (9,9-37,2)	2,0 (0,3-13,6)	9,26 (1,16-74,1)	0,01
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacji	43,6 (30,7-59,0)	16,9 (8,7-31,5)	3,74 (1,68-8,34)	< 0,001
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub spadek FVC ≥10%	36,3 (23,7-53,0)	32,4 (19,7-50,3)	1,46 (0,70-3,05)	0,30

Opublikowane w maju 2014 r. wyniki badania PANTHER-IPF wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami (N-acetylocysteiny i placebo) dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (Martinez 2014).

Obecnie zastosowanie zarówno monoterapii N-acetylocysteiną, jak i terapii trójlekowej (acetylocysteina + prednizon + azatiopryna) w rozpatrywanym wskazaniu nie jest rekomendowane (odpowiednio warunkowa i silna rekomendacja negatywna w wytycznych ATS, ERS, JRS i ALAT) (Raghu 2015).

### Interferon-γ-1b

Przeprowadzono dwa badania RCT dla interferonu-γ-1b z udziałem pacjentów z IPF (Raghu 2004, King 2009). Metaanaliza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej Interferonu-γ-1b względem placebo w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów z IPF. W wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 roku interferon-γ-1b otrzymał negatywną rekomendację (ang. „strong recommendation, high-quality evidence”), uzasadnioną zarówno niepewnym profilem bezpieczeństwa leku jak i wysokimi kosztami terapii (Raghu 2011).

### Pirfenidon

Pirfenidon jest pierwszym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc. Na mocy decyzji Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych przy Europejskiej Agencji Leków

(ang. *European Medicines Agency*, EMA), produkt leczniczy, którego substancją czynną jest pirfenidon (Esbriet®) został zakwalifikowany do grupy leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich (ang. *orphan drugs*) (EMA 2010).

Pirfenidon jest cząsteczką, która w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazała działanie przeciwzapalne i przeciwzwłóknieniowe (Schaefer 2011). Zmniejszenie włóknienia dzięki stosowaniu pirfenidonu jest związane z modulacją aktywności cytokin i czynników wzrostu. Skuteczność kliniczną pirfenidonu w rozpatrywanym wskazaniu potwierdzono w ramach kilku kontrolowanych placebo badań RCT. Badanie II fazy (Noble 2011) (n = 107) zostało szybko przerwane ze względu na częstość występowania zaostżeń w grupie pacjentów otrzymujących placebo (czego nie odnotowano w grupie leczonej pirfenidone) (Azuma 2005). Wyniki japońskiego badania klinicznego III fazy wskazały natomiast na skuteczność kliniczną pirfenidonu w zakresie spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) i czasu wolnego od progresji choroby (Taniguchi 2010).

Efektywność kliniczną pirfenidonu w IPF oceniono w ramach projektu CAPACITY (z ang. *Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes*), które składało się z dwóch równoległych, wieloośrodkowych badań RCT (badania PIPF-004 i PIPF-006) oraz badania ASCEND (Noble 2011).

Stosowanie pirfenidonu jest zalecane w wytycznych ATS, ERS, JRS i ALAT z 2015 roku (Raghu 2015), a także w wytycznych brytyjskich (NICE 2013a), niemieckich (z niem. *schwach positive*, Behr 2013a), hiszpańskich (Xaubet 2013) i francuskich (Cottin 2014) w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

### Nintedanib

Nintedanib jest wewnątrzkomórkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (Tzouvelekis 2015a). W badaniu fazy II TOMORROW (z ang. *To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF 1120*) przeprowadzonym na grupie 432 pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią IPF, wykazano skuteczność leku podawanego w dawce 150 mg dwa razy dziennie w redukcji spadku FVC i zapobieganiu zaostżeniu choroby, w porównaniu z placebo (Richeldi 2011). W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2, do których włączono 1 061 pacjentów z IPF, nie odnotowano różnic w przeżywalności pacjentów otrzymujący nintedanib porównaniu z placebo. W badaniach INPULSIS-1 i INPULSIS-2 wśród chorych przyjmujących nintedanib częściej odnotowano przerwanie leczenia z powodu biegunki w porównaniu z kontrolą placebo (odpowiednio 4,5% vs 0,0% i 4,3% i 0,5%). Częściej odnotowano także nudności (22,7% vs 5,9% i 26,1 vs 7,3%) i wymioty (12,9% vs 2,0% i 10,3% vs 3,2%) (Richeldi 2014). Nintedanib został dopuszczony do użytkowania w USA i Europie

w leczeniu pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, niezależnie od nasilenia choroby, jednakże jego efektywność kosztowa jest trudna do oszacowania (*Tzouvelekis 2015a*). Lek ten został jednak wyszczególniony jako zalecany wyłącznie w wytycznych ATS, ERS, JRS i ALAT z 2015 roku (*Raghu 2015*).

### 1.3. Projekt programu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc

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

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







**E  
S  
B  
R  
I  
E  
T**



**T  
E**

#### 1.4. Opis ocenianej interwencji – Esbriet® (pirfenidon)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 czerwca 2015 roku (*ChPL Esbriet 2015*).

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne.

**Kod ATC:** L04AX05.

**Postać farmaceutyczna:** kapsułka twarda (kapsułka). Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (procedura centralna):**  
28.02.2011

**Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego:** 02.06.2015

**Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/11/667/001, EU/1/11/667/002, EU/1/11/667/003, EU/1/11/667/004

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

##### **Mechanizm działania:**

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina 1-beta (IL-1 $\beta$ ); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ ) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

**Właściwości farmakokinetyczne:*****Wchłanianie***

Podanie produktu Esbriet® z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia  $C_{max}$  (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC w porównaniu ze stanem na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 801 mg zdrowym, starszym, dorosłym ochotnikom (w wieku 50–66 lat) po posiłku, szybkość wchłaniania pirfenidonu zmniejszała się, natomiast wartość AUC po posiłku wynosiła w przybliżeniu 80–85% wartości AUC obserwowanej w stanie na czczo. U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (nudności i zawroty głowy) w porównaniu z osobami na czczo. Dlatego zaleca się podawanie produktu Esbriet® z pokarmem, zmniejszyć częstość występowania nudności i zawrotów głowy.

Nie określono dostępności biologicznej pirfenidonu u ludzi.

***Dystrybucja***

Pirfenidon wiąże się z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami. W stężeniach obserwowanych w badaniach klinicznych (od 1 do 100  $\mu\text{g/ml}$ ) całkowite średnie wiązanie wynosiło od 50% do 58%. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 70 l, co wskazuje na to, że dystrybucja pirfenidonu w tkankach jest niewielka.

***Biotransformacja***

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu. W badaniach in vitro i in vivo przeprowadzonych do dnia dzisiejszego nie wykryto aktywności głównego metabolitu (5-karboksy-pirfenidonu) nawet w stężeniach lub dawkach o wiele większych niż związanych z aktywnością samego pirfenidonu.

***Eliminacja***

Po podaniu doustnym klirens pirfenidonu wydaje się mało wysycony. W badaniu z dawką wielokrotną dotyczącym ustalenia zakresu dawek, przeprowadzonym z udziałem zdrowych starszych osób dorosłych, którym podawano dawki sięgające od 267 mg do 1 335 mg trzy razy na dobę, średni klirens zmniejszył się o około 25% podczas stosowania dawek większych niż 801 mg trzy razy na dobę. Po podaniu dawki pojedynczej pirfenidonu zdrowym starszym dorosłym ochotnikom średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie

podanej dawki pirfenidonu wydalana się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu.

### Szczególne populacje

- **Zaburzenia czynności wątroby**

Właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu i metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu porównano u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Child-Pugh) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wykazano, że u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby doszło do średniego 60% wzrostu ekspozycji na pirfenidon po podaniu dawki pojedynczej 801 mg pirfenidonu (3 x kapsułka 267 mg). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego pirfenidon należy stosować ostrożnie i należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby Esbriet® jest przeciwwskazany.

- **Zaburzenia czynności nerek**

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych pirfenidonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Lek macierzysty jest w przeważającej większości metabolizowany do 5-karboksy-pirfenidonu i u osób z niewydolnością nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego właściwości farmakokinetyczne tego metabolitu zmieniają się. Jednak przewidywana ilość nagromadzonego metabolitu w stanie stacjonarnym nie jest istotna farmakodynamicznie, ponieważ okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji u tych osób wynosi tylko 1-2 godziny. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonom. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwwskazane.

Analiza farmakokinetyki w populacji z 4 badań z udziałem zdrowych ochotników lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jednego badania z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wykazała brak klinicznie istotnego wpływu wieku, płci czy masy ciała na właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu.

**Wskazania do stosowania:**

Produkt leczniczy Esbriet® jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) u osób dorosłych.

**Dawkowanie i sposób podania:****Dorośli**

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- od 1. do 7. dnia: jedna kapsułka trzy razy na dobę (801 mg/dobę);
- od 8. do 14. dnia: dwie kapsułki trzy razy na dobę (1602 mg/dobę);
- od 15. dnia: trzy kapsułki trzy razy na dobę (2403 mg/dobę).

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet® u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę.

Pacjenci, u których leczenie preparatem Esbriet® zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego ustalania dawki do zalecanej dawki dobowej.

W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

**Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania**

Zdarzenia dotyczące żołądka i jelit: Pacjentom z nietolerancją leczenia z powodu niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego należy przypomnieć, że produkt leczniczy należy przyjmować z pokarmem. Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę produktu Esbriet® można zmniejszyć do 1-2 kapsułek (267 mg – 534 mg) 2-3 razy na dobę z pokarmem z ponownym zwiększeniem do zalecanej dawki dobowej w zależności od tolerancji leczenia. Jeśli objawy utrzymują się, pacjentom można zalecić przerwanie leczenia na okres 1 do 2 tygodni, aż objawy ustąpią.

Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka: Pacjentom, u których występuje nadwrażliwość na światło lub wysypka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, należy przypomnieć o zaleceniu stosowania filtra słonecznego w ciągu dnia i unikania ekspozycji na słońce. Dawkę produktu Esbriet®

można zmniejszyć do 3 kapsułek na dobę (1 kapsułka 3 razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet® na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki. Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem. Po ustąpieniu wysypki produkt Esbriet® może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

**Czynność wątroby:** W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT/AspAT), ze zwiększonym lub niezwiększonym stężeniem bilirubiny, należy dostosować dawkę produktu Esbriet® lub przerwać leczenie.

### Szczególne populacje

**Osoby w podeszłym wieku:** Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

**Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ jednak stężenie pirfenidonu w osoczu u niektórych osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego może być podwyższone, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Esbriet® w tej populacji. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Esbriet® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby i lek nie powinien być stosowany u pacjentów z tymi schorzeniami. Zaleca się, aby podczas leczenia monitorować czynność wątroby, a w przypadku zwiększenia aktywności może być konieczne dostosowanie dawki.

**Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Leczenia produktem Esbriet® nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

**Dzieci i młodzież:** Produkt Esbriet® nie był stosowany u dzieci w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.



## Sposób podawania

Produkt Esbriet® należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby ograniczyć możliwość wystąpienia nudności i zawrotów głowy.

## Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie;
- jednoczesne stosowanie fluwoksaminy;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii.

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przybliżeniu 70-80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu. Spożywanie soku grejpfrutowego prowadzi do zahamowania CYP1A2, należy więc tego unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

### **Fluwoksamina i inhibitory CYP1A2**

W badaniu fazy 1 jednoczesne stosowanie produktu Esbriet® i fluwoksaminy (silnego inhibitora CYP1A2 o hamującym wpływie na inne izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) doprowadziło do czterokrotnego wzrostu ekspozycji na pirfenidon u osób niepalących. Produkt Esbriet® jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Esbriet® należy przerwać leczenie fluwoksaminą oraz unikać stosowania tego leku w czasie leczenia produktem Esbriet® ze względu na zmniejszony klirens pirfenidonu. Podczas leczenia pirfenidonem należy unikać stosowania innych leków, które są inhibitorami zarówno CYP1A2, jak i jednego lub kilku innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. CYP2C9, 2C19, 2D6).

Ekstrapolacje wyników badań *in vitro* na warunki *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Esbriet® i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę produktu Esbriet® należy zmniejszyć do 801 mg na dobę (jedna kapsułka trzy razy na dobę). Należy prowadzić ciągłą obserwację pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożąda-

ne związane ze stosowaniem produktu Esbriet®. W razie konieczności należy przerwać leczenie produktem Esbriet®.

Jednoczesne stosowanie produktu Esbriet® i 750 mg cyprofloksacyny (umiarkowanego inhibitora CYP1A2) spowodowało zwiększenie ekspozycji na pirfenidon o 81%. W przypadku konieczności przyjmowania cyprofloksacyny w dawce 750 mg dwa razy na dobę, dawkę produktu Esbriet® należy zmniejszyć do 1602 mg na dobę (dwie kapsułki trzy razy na dobę). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Esbriet® i cyprofloksacyny w dawce 250 mg lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Produkt Esbriet® należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. amiodaronem, propafenonem).

Szczególną ostrożność należy zachować również podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP1A2 z silnymi inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu, takich jak CYP2C9 (np. amiodaron, flukonazol), 2C19 (np. chloramfenikol) i 2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna).

#### ***Palenie tytoniu i induktory CYP1A2***

W badaniu fazy 1 dotyczącym interakcji oceniono wpływ palenia tytoniu (induktor CYP1A2) na farmakokinetykę produktu Esbriet®. Ekspozycja na pirfenidon u palaczy wyniosła 50% ekspozycji obserwowanej u osób niepalących. Palenie tytoniu może pobudzać wytwarzanie enzymów wątrobowych, zwiększając w ten sposób klirens produktu leczniczego i zmniejszając ekspozycję. Na podstawie obserwowanego związku pomiędzy paleniem tytoniu i jego potencjalnym wpływem na pobudzenie CYP1A2 należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP1A2, w tym palenia tytoniu, podczas leczenia produktem Esbriet®. Pacjentów należy zachęcać, aby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pirfenidone przegrali stosowanie silnych induktorów CYP1A2 oraz zaprzestali palenia tytoniu.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych induktorów CYP1A2 (np. omeprazol) może teoretycznie doprowadzić do zmniejszenia stężenia pirfenidonu w osoczu. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających jako silne induktory zarówno CYP1A2, jak i innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. ryfampicyna), może doprowadzić do znacznego obniżenia stężenia pirfenidonu w osoczu. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych, kiedy to możliwe.

**Wpływ na płodność, ciążę i laktację*****Ciąża***

Brak danych dotyczących stosowania produktu Esbriet® u kobiet w ciąży. U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym. Podczas stosowania dużych dawek ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów. W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu Esbriet® w okresie ciąży.

***Karmienie piersią***

Nie wiadomo, czy pirfenidon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wskazują na przenikanie pirfenidonu i (lub) jego metabolitów do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Konieczne jest podjęcie decyzji, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Esbriet®, biorąc pod uwagę korzyść wynikającą z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść wynikającą z leczenia produktem Esbriet® dla matki.

***Płodność***

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność.

**Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Esbriet® może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Obecnie żadna postać produktu leczniczego Esbriet® nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 26/08/2015).

## 1.5. Wytyczne i rekomendacje

### 1.5.1. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii idiopatycznego włóknienia płuc (IPF)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz jedno zalecenie krajowe, które opisują wytyczne i standardy postępowania w terapii idiopatycznego włóknienia płuc. Przytoczono jedynie wytyczne najbardziej aktualne, opisane po 2010 r.:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc (*Jassem 2012*);
- wytyczne NICE (ang. *National Institute for Clinical Excellence*) z czerwca 2013 r. dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego w przypadku podejrzenia IPF (*NICE 2013*);
- wytyczne NICE z kwietnia 2013 r. dotyczące stosowania pirfenidonu w leczeniu IPF (*NICE 2013a*);
- wytyczne NICE z stycznia 2015 r. dotyczące standardów postępowania w przypadku IPF (*NICE 2015*);
- niemieckie wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc, z 2013 r. (*Behr 2013a*);
- wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. *American Thoracic Society, ATS*), Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ang. *European Respiratory Society, ERS*), Japońskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ang. *Japanese Respiratory Society, JRS*) i Południowoamerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. *Latin America Thoracic Association, ALAT*) dotyczące diagnozy i leczenia IPF z 2011 roku (*Raghu 2011*) oraz ich aktualizację dotyczącą leczenia IPF (*Raghu 2015*);
- stanowisko Irlandzkiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. *Irish Thoracic Society*) dotyczące leczenia IPF, z 2012 r. (*ITS 2012*);
- wytyczne Grupy Badawczej ds. Rozproszonych Chorób Płuc Hiszpańskiego Towarzystwa Pneumologii i Chirurgii Klatki Piersiowej (hiszp. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases*) (*Xaubet 2013*);
- wytyczne *French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases* (*Cottin 2014*).

**Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc, 2012 r. (Jassem 2012).**

Według wytycznych PTChP z 2012 r. 70-90% pacjentów z samoistnym włóknieniem płuc ma nieopryślnie rokowanie, a większość chorych umiera przed upływem 3 lat od rozpoznania. Ekspertki rekomendują, aby w opiece paliatywnej nad chorymi z przewlekłymi chorobami płuc oceniać nasilenie duszności przed włączeniem leczenia oraz uwzględniać mechanizm jej powstawania. Jako metodę leczenia duszności u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc wskazują systemowe glikokortykosteroidy. W niektórych przypadkach objawowego leczenia duszności należy rozważyć postępowanie chirurgiczne – u chorych z włóknieniem płuc przecięcie płuc. Postępowaniem z wyboru w przypadku krwawienia płucnego jest bronchoskopia. Zaleca się także postępowanie interwencyjne (mające na celu zahamowanie krwawienia) i w każdym przypadku, kiedy jest to możliwe, leczenie przyczynowe (Jassem 2012).

Należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed ukazaniem się wyników badania *PANTHER-IPF* (Raghu 2012), w którym z jednych ramion stosowano wysokie dawki kortykosteroidu (prednizonu) w ramach terapii trójlekowej. Prawdopodobnie to właśnie podawanie kortykosteroidów było przyczyną zwiększonej toksyczności terapii (większej częstości zgonów oraz hospitalizacji) obserwowanej w tym ramieniu badania (w porównaniu z placebo) (Staitieh 2015).

**Wytyczne NICE: „Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis”, czerwiec 2013 (NICE 2013).**Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na zwiększenie przeżywalności osób z idiopatycznym włóknieniem płuc

Według wytycznych NICE z czerwca 2013 r. nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność leków w zakresie zwiększenia przeżywalności chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc. Ekspertki dopuszczają możliwość doustnego stosowania N-acetylocysteiny (należy jednak poinformować pacjenta, iż skuteczność terapii nie jest potwierdzona), a u pacjentów stosujących prednizon lub azatioprynę, należy omówić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z przerwania leczenia, kontynuacji leczenia, bądź zmiany terapii (NICE 2013). W kwestii stosowania pirfenidonu, wytyczne NICE z czerwca 2013 odsyłają do wytycznych „Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis” z kwietnia 2013 roku (NICE 2013a).

Ponadto wytyczne NICE nie zalecają stosowania leków takich jak: ambrisentan, azatiopryna, bozentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizolon, sildenafil, warfaryna zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej w celu modyfikacji przebiegu klinicznego IPF (NICE 2013).

#### Przeszczepienie płuc

Wytyczne zalecają rozważenie przeszczepienia płuc jako opcji leczenia dla osób z idiopatycznym włóknieniem płuc, które nie mają ku temu bezwzględnych przeciwwskazań. Ocena kwalifikująca pacjentów do przeszczepienia powinna mieć miejsce od 3. do 6. miesiąca po diagnozie lub wcześniej, jeżeli są ku temu wskazania kliniczne (NICE 2013).

#### Mechaniczna wentylacja

Według wytycznych nie należy rutynowo zlecać wentylacji mechanicznej (w tym nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej) osobom z idiopatycznym włóknieniem płuc, u których występuje zagrażająca życiu niewydolność oddechowa (NICE 2013).

#### Rehabilitacja oddechowa

Wytyczne zalecają ocenę konieczności rehabilitacji oddechowej w momencie zdiagnozowania IPF. Ocena może obejmować test 6-minutowego marszu oraz analizę jakości życia pacjenta. Rehabilitacja oddechowa, składająca się z ćwiczeń oraz edukacji pacjenta, powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb chorego (NICE 2013).

#### Leczenie wspomagające

Rekomenduje się zastosowanie BSC (ang. *best supportive care*; optymalne leczenie wspomagające) od początku diagnozy. Optymalne leczenie wspomagające powinno być dostosowane do stopnia ciężkości choroby, tempa progresji choroby i preferencji pacjenta. W przypadku niewydolności oddechowej w czasie wysiłku fizycznego, zaleca się:

- ocenę przyczyn duszności oraz stopnia niedotlenienia;
- tlenoterapię ambulatoryjną oraz długotrwałe leczenie tlenem;
- rehabilitację oddechową,

natomiast w przypadku niewydolności oddechowej w czasie spoczynku, zaleca się uwzględnienie:

- oceny przyczyn duszności oraz stopnia niedotleniania;
- dodatkowej tlenoterapii ambulatoryjnej oraz długotrwałego leczenia tlenem;

- oceny psychospołecznych potrzeb pacjenta;
- łagodzenia występujących objawów choroby przy użyciu benzodiazepiny i/lub opioidów (NICE 2013).

Z kolei w przypadku nasilonego kaszlu zaleca się uwzględnienie:

- leczenia przyczyn innych niż IPF, tj. refluksu żołądkowo-przełykowego;
- leczenia opioidami, jeśli kaszel powoduje znaczne osłabienie organizmu;
- leczenia przy użyciu talidomidu w przypadku, gdy kaszel nie ustępuje (NICE 2013).

**Wytyczne NICE „Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis”, kwiecień 2013 (NICE 2013a).**

Zgodnie z wytycznymi rekomendowane jest stosowanie **pirfenidonu** w leczeniu IPF u osób z natężoną pojemnością życiową (FVC) pomiędzy 50-80%. Leczenie pirfenidone należy przerwać w momencie, gdy następuje progresja IPF (spadek FVC o 10% lub więcej w przeciągu 12 miesięcy) (NICE 2013a).

W wytycznych zamieszczono również następujące informacje na temat leczenia pirfenidone:

- wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność leku w zakresie spowolnienia progresji IPF, brakuje jednak informacji nt. skuteczności klinicznej pirfenidonu w dłuższym okresie obserwacji;
- u osób leczonych pirfenidone pomimo przeciwwskazań (wartość FVC poza zakresem 50-80%), nie zaleca się przerywania terapii, chyba, że pacjent bądź lekarz prowadzący uzna to za stosowne;
- najczęściej występującymi krótkotrwałymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem pirfenidone są: nudności, wysypka, zmęczenie, biegunka, dyspepsja oraz reakcja nadwrażliwości na światło;
- pirfenidon nie jest uznawany za lek wydłużający przeżycie całkowite, a tym samym nie należy rozważać jego stosowania w leczeniu paliatywnym (NICE 2013a).

Należy podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zakończeniem badania *ASCEND* (wieloośrodkowej, podwójnie zaślepionej, randomizowanej próby klinicznej, w ramach której oceniano efektywność kliniczną pirfenidonu w dawce 2403 mg na dobę względem placebo, u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym IPF) (King 2014), w związku z czym jego wyniki nie zostały uwzględnione w rozważaniach.

**Wytyczne NICE „Idiopathic pulmonary fibrosis”, styczeń 2015 r. (NICE 2015).**

W ramach standardów postępowania w IPF eksperci NICE rekomendują, aby każdy chory miał dostęp do opieki pielęgniarskiej specjalizującej się w chorobach śródmiąższowych płuc. Wdrożenie tlenoterapii w warunkach domowych lub ambulatoryjnych powinno być rozważone każdorazowo przed opuszczeniem szpitala po zaostrzeniu choroby oraz powinno być powtarzane w regularnych odstępach czasowych. Eksperci zalecają, aby programy rehabilitacji oddechowej były dopasowane do potrzeb pacjentów z IPF. Stwierdzają także, iż ze względu na nasilenie objawów i brak skutecznej formy leczenia (oprócz przeszczepienia płuc, które może być niemożliwe), pacjenci w każdym wieku i ich rodziny mogą odnieść korzyści z dostępu do opieki paliatywnej (NICE 2015).

**Wytyczne „German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, 2013 (Behr 2013a).**

W ramach leczenia farmakologicznego IPF rekomenduje się wyłącznie zastosowanie **pirfenidonu** (rekomendacja umiarkowanie pozytywna [z niem. *schwach positiv*]). Monoterapia N-acetylocysteiną nie jest rekomendowana (umiarkowanie negatywna rekomendacja [z niem. *schwach negativ*]). Inne uwzględnione w wytycznych terapie farmakologiczne ( tj.: kortykosteroidy w połączeniu z lekami immunomodulującymi i N-acetylocysteiną, kortykosteroidy w monoterapii, kortykosteroidy w połączeniu z immunosupresją, kolchicina, cyklosporyna, interferon- $\gamma$ -1b, bozentan, etanercept, antykoagulanty, imatynib) otrzymały silnie negatywną (z niem. *stark negativ*) rekomendację (Behr 2013a).

W ramach leczenia niefarmakologicznego, autorzy wytycznych zdecydowanie zalecają (z niem. *stark positiv*) długoterminową terapię tlenową oraz przeszczepienie płuc, jak również rehabilitację oddechową (umiarkowanie pozytywna rekomendacja [z niem. *schwach positiv*]). Wentylacja mechaniczna oraz leczenie ukierunkowane na nadciśnienie płucne otrzymały umiarkowanie negatywną (z niem. *schwach negativ*) rekomendację (Behr 2013a).

**Stanowisko ITS dotyczące leczenia idiopatycznego włóknienia płuc, 2012 (ITS 2012).**

Stanowisko Irlandzkiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej z 2012 roku dotyczące leczenia idiopatycznego włóknienia płuc nawiązuje do wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej opracowanych we współpracy z Australijskim, Nowozelandzkim oraz Irlandzkim Towarzystwem Chorób Klatki Piersiowej w 2008 roku, stanowiąc ich aktualizację w świetle pojawienia się nowych istotnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej pirfenidonu oraz terapii skojarzonej (prednizon, azatiopryna, N-acetylocysteina) (ITS 2012).



Towarzystwo to rekomenduje, aby u pacjentów z IPF rozważyć terapię **pirfenidonem**, podkreślając, iż należy ją wdrożyć u chorych, u których zdiagnozowano łagodną do umiarkowanej postaci IPF (w oparciu o wartość FVC w zakresie 50-80% oraz zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu > 35%). Eksperci podkreślają ponadto, że korzyści i zagrożenia wynikające z terapii powinny być omówione z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia. Nie rekomenduje się stosowania pirfenidonu u pacjentów z objawami obturacji określonej jako stosunek FEV1/FVC < 0,7, a także u pacjentów z chorobami współistniejącymi (ITS 2012).

Ponadto u pacjentów z nowozdiagnozowanym IPF nie zaleca się rozpoczynania terapii skojarzonej zawierającej prednizolon i azatioprynę, a u chorych stosujących terapię skojarzoną zaleca się przerwanie stosowania azatiopryny w przypadku progresji choroby. U pacjentów stosujących terapię skojarzoną, ze stabilną postacią IPF, decyzja o przerwaniu terapii skojarzonej powinna być podejmowana indywidualnie, ale u starszych pacjentów zalecana jest szczególna ostrożność (ITS 2012).

**Wytyczne ATS, ERS, JRS, ALAT, dotyczące diagnostyki i postępowania terapeutycznego u chorych z IPF z 2011 r. (Raghu 2011) oraz ich aktualizacja dotycząca leczenia IPF z 2015 r. (Raghu 2015)**

W 2011 r. komisja opracowująca wytyczne zwróciła uwagę, iż żadna terapia farmakologiczna IPF nie ma udowodnionej skuteczności klinicznej w IPF i z tego powodu zdecydowano się wydać zalecenia o różnej sile dla stosowania określonych terapii. W opinii komisji zalecane były: długotrwałe leczenie tlenem (chorych z klinicznie istotną hipoksemią w spoczynku), przeszczepienie płuc, rehabilitacja oddechowa (u większości pacjentów), stosowanie kortykosteroidów u większości pacjentów z zaostrzeniem IPF (gdy nie ma ku temu przeciwwskazań), leczenie bezobjawowego refluksu żołądkowo-przełykowego (u większości chorych z IPF, gdy nie występują ku temu przeciwwskazania).

W wytycznych tych jako terapie nie rekomendowane wymieniono: stosowanie wentylacji mechanicznej u chorych z niewydolnością oddechową spowodowaną IPF (powinna być ona stosowana jedynie w uzasadnionych przypadkach) i leczenie nadciśnienia płucnego związanego z IPF (terapia powinna być wdrażana jedynie w uzasadnionych przypadkach). Ponadto jako niezalecane u większości chorych określono stosowanie terapii skojarzonej (N-acetylocysteina + azatiopryna + prednizon), N-acetylocysteiny w monoterapii, terapii antykoagulacyjnej i pirfenidonu.

W 2015 r. w związku z ukazaniem się wyników nowych badań klinicznych komisja zaktualizowała swoje zalecenia (Raghu 2015), co zaprezentowano w poniższej tabeli. W niniejszej Analizie Problemu Decyzyjnego przytoczono szczegółowo treść zaktualizowanych zaleceń.

Tabela 14. Aktualizacja wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu 2015).

Lek	Wytyczne 2011 (Raghu 2011)	Wytyczne 2015 (Raghu 2015)
<b>Rekomendacje zmienione</b>		
antykoagulanty (warfaryna)	warunkowa rekomendacja negatywna	silna rekomendacja negatywna
skojarzenie prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny	warunkowa rekomendacja negatywna	silna rekomendacja negatywna
selektywni antagoniści receptora endoteliny (ambrisentan)	nie zamieszczono rekomendacji	silna rekomendacja negatywna
inhibitor kinazy tyrozynowej (imatynib)	nie zamieszczono rekomendacji	silna rekomendacja negatywna
wielozadaniowy inhibitor kinaz tyrozynowych* (nintedanib)	nie zamieszczono rekomendacji	warunkowa rekomendacja pozytywna
<b>pirfenidon</b>	warunkowa rekomendacja negatywna	warunkowa rekomendacja pozytywna
podwójni antagoniści receptorów endoteliny (macitentan, bozentan)	silna rekomendacja negatywna	warunkowa rekomendacja negatywna
inhibitor fosfodiesterazy-5 (sildenafil)	nie zamieszczono rekomendacji	warunkowa rekomendacja negatywna
<b>Rekomendacje niezmienione</b>		
leczenie nadkwasoty	warunkowa rekomendacja pozytywna	warunkowa rekomendacja pozytywna
monoterapia N-acetylocysteina	warunkowa rekomendacja negatywna	warunkowa rekomendacja negatywna
leczenia nadciśnienia płucnego związanego z IPF	warunkowa rekomendacja negatywna	ponowna ocena wstrzymana
rodzaj zabiegu przeszczepienia płuc (pojedyncze vs obustronne)	nie zamieszczono rekomendacji	wydanie rekomendacji wstrzymane

\* tyrosine kinase inhibitor with multiple targets.

Eksperti nie zalecają (silna rekomendacja negatywna, z ang. *strong recommendation against use*) stosowania leków przeciwzakrzepowych (warfaryny), przytaczając wyniki badania *ACE-IPF (Noth 2012)*, które zostało wcześniej przerwane z powodu braku skuteczności terapii warfaryną oraz przesłanek co do jej szkodliwości. Dodatkowo w analizie *interim* w badaniu tym wykazano znamienne zwiększoną śmiertelność wśród chorych przyjmujących warfarynę, RR = 4,73 (95% CI: 1,42; 15,77), niezwiązaną z powikłaniami krwotocznymi oraz zwiększoną częstość występowania poważnych działań niepożądanych, RR = 1,77 (95% CI: 0,94; 3,33), nie odnotowano natomiast różnic w zmianie FVC, a także odsetkach pacjentów z spadkiem FVC  $\geq 10\%$ , pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących warfarynę lub placebo (Raghu 2015). Podobnie, powołując się na wyniki badania *Raghu 2012*, nie zaleca się stosowania skojarzenia prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny (silna rekomendacja

negatywna, z ang. *strong recommendation against use*). Próba ta została wcześniej przerwana z powodu większej śmiertelności (HR = 9,26 [95% CI: 1,16; 74,1]) i częstości hospitalizacji ( $p < 0,001$ ) w grupie skojarzenia prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny w porównaniu do placebo; nie odnotowano istotnych różnic między grupami pod względem zmian FVC i DL<sub>CO</sub>, a także wskaźników jakości życia (Raghu 2015). Również stosowanie selektywnego antagonisty receptora endoteliny (ambrisentanu) uzyskało rekomendację negatywną (silna rekomendacja negatywna, z ang. *strong recommendation against use*). Opinia ekspertów została wydana w oparciu o wyniki badania Raghu 2013, również wcześniej przerwane, w którym ryzyko zgonu w okresie obserwacji o medianie 52 tyg. (w porównaniu do placebo) wyniosło HR = 2,08 (95% CI: 0,75; 5,76), a progresji choroby (definiowanej jako pogorszenie DL<sub>CO</sub> lub FVC; niezależnie od współwystępowania nadciśnienia płucnego): HR = 1,74 (95% CI: 1,14; 2,66) (Raghu 2015). W badaniu RCT (Daniels 2010), w którym porównywano imatynib vs placebo, wykazano znamienne zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród chorych, którym podawano imatynib w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,54 (95% CI: 1,25; 1,90), przy jednoczesnym braku wpływu na progresję IPF, co pozwoliło ekspertom na wydanie rekomendacji przeciwko stosowaniu również tego leku u chorych na IPF (silna rekomendacja negatywna, z ang. *strong recommendation against use*) (Raghu 2015). Z kolei warunkową rekomendację negatywną (z ang. *conditional recommendation against use*) otrzymały leki należące do podwójnych antagonistów receptorów endoteliny - macitentan i bozentan oraz inhibitor fosfodiesterazy-5 - sildenafil. Ekspersi podkreślają, że skuteczność kliniczną bozentanu w porównaniu z placebo oceniano w dwóch badaniach klinicznych (King 2008, King 2011). W badaniu BUILD-1 (King 2008) nie wykazano wpływu tego leku na śmiertelność, RR = 1,14: (95% CI: 0,24; 5,54), natomiast w badaniu BUILD-3 (King 2011), nie wykazano wpływu na śmiertelność: RR = 1,25 (95% CI: 0,53; 2,96) lub progresję choroby: RR = 0,86 (95% CI: 0,71; 1,05), FVC, jakość życia chorych, nasilenie duszności czy częstość odnotowywanych działań niepożądanych. Z kolei skuteczność kliniczną macitentanu oceniano w jednym badaniu klinicznym (Raghu 2013a), w którym nie odnotowano znamiennego wpływu tego leku na śmiertelność (RR = 0,74 [95% CI: 0,13; 4,33]), śmiertelność lub progresję choroby (RR = 1,02 [95% CI: 0,63; 1,66]) lub zmiany FVC (średnia różnica = 0,00 [95% CI: -0,16; 0,16]), a także częstość występowania działań niepożądanych lub poważnych działań niepożądanych (Raghu 2015). Podobnie w przypadku sildenafilu, wyniki *pooled analysis* z badania STEP-IPF (Zisman 2010) i próby Jackson 2010 nie wykazały znamiennego wpływu leczenia sildenafiliem na śmiertelność: RR = 0,51 (95% CI: 0,1; 2,72) lub ostre zaostrzenie choroby: RR = 0,34 (95% CI: 0,04; 3,22) (Raghu 2015).

Lekami zalecanymi do stosowania w leczeniu chorych na IPF według ekspertów ATS, ERS, JRS i ALAT są **pirfenidon** i nintedanib (warunkowa rekomendacja pozytywna, z ang. *conditional recommendation for use*). Przygotowując rekomendację odnoszącą się do pirfenidonu eksperci wykorzystali wyniki

*pooled analysis* z badań *Azuma 2005*, *Taniguchi 2010*, *CAPACITY (Noble 2011)*, *ASCEND (King 2014)*, która wykazała:

- istotne zmniejszenie śmiertelności w trakcie leczenia pirfenidonem wobec placebo: RR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,02);
- istotne zmniejszenie spadku FVC: standaryzowana MD = 0,23 (95% CI: 0,06; 0,41) (łąčna analiza nie uwzględniała korzystnych wyników badania *ASCEND*, ze względu na odnotowaną heterogeniczność, która uniemożliwiła wykorzystanie wyników w metaanalizie);
- zwiększoną częstość fotowrażliwości, zmęczenia, dyskomfortu w jamie brzusznej i utraty łaknienia (*anorexia*) u chorych leczonych pirfenidonem (*Raghu 2015*).

W przypadku nintedanibu, w oparciu o wyniki *pooled analysis* z badań II (*Richeldi 2011*) i III fazy (*INPULSIS-1* i *INPULSIS-2* zaprezentowane w publikacji *Richeldi 2014*), ryzyko względne związane z śmiertelnością wyniosło RR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,03), natomiast wystąpienia ostrego zaostrzenia: HR = 0,47 (95% CI: 0,17; 1,29). Odnotowano korzyść ze stosowania tego leku wyrażoną jako liczbę chorych z > 10% spadkiem FVC: RR = 1,15 (95% CI: 1,06; 1,25). Należy jednak podkreślić, że w grupie nintedanibu odnotowano istotnie więcej AEs (*Raghu 2015*).

**Wytyczne Grupy Badawczej ds. Rozproszonych Chorób Płuc Hiszpańskiego Towarzystwa Pneumologii i Chirurgii Klatki Piersiowej „Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, 2013 r. (Xaubet 2013).**

W wytycznych SEPAR eksperci, powołując się na wyniki badania *PANTHER (Raghu 2012)*, nie zalecają stosowania N-acetylocysteiny w terapii trójlekowej (z ang. *weak recommendation*). Rekomenduje się stosowanie **pirfenidonu** u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią IPF, rozumianą jako FVC  $\geq$  50% i DL<sub>CO</sub>  $\geq$  35% (z ang. *weak recommendation*). Ponadto niezalecane jest stosowanie: N-acetylocysteiny + azatiopryny + steroidów, terapii antykoagulacyjnej, bozentanu, steroidów w monoterapii, steroidów w połączeniu z lekami immunomodulującymi, kolchicyny, cyklosporyny A, etanerceptu, interferonu- $\gamma$  (*Xaubet 2013*).

Po 6-12 miesiącach leczenia należy ocenić stan pacjenta. W przypadku jego stabilizacji lub poprawy (spadku FVC < 10% i spadku DL<sub>CO</sub> < 35%) należy kontynuować leczenie. Jeśli stan chorego ulegnie pogorszeniu (spadek FVC > 10% i/lub spadek DL<sub>CO</sub> > 15%) należy rozważyć dalsze stosowanie pirfenidonu lub jego skojarzenia z N-acetylocysteiną lub należy zaproponować pacjentowi udział w badaniach klinicznych. Ocenę należy powtarzać co 3 miesiące, a jeśli stan chorego nadal się pogarsza jest to wskazanie do przeszczepienia płuc. U chorych z ciężką postacią choroby (FVC < 50% i/lub DL<sub>CO</sub>

< 35%) zalecane jest przeszczepienie płuc (opcjonalnie można rozważyć także stosowanie N-acetylocysteiny) (Xaubet 2013).

W przypadku zaostrzenia choroby stosowane mogą być duże dawki kortykosteroidów, poprzedzone podawaniem prednizonu, w skojarzeniu lub nie z lekami immunomodulującymi (z ang. *weak recommendation, very low quality evidence*). U pacjentów z umiarkowanym do łagodnego IPF i nadciśnieniem płucnym (opierając się na wynikach badań klinicznych) eksperci rekomendują stosowanie leków rozszerzających naczynia tj. sildenafil (z ang. *weak recommendation, very low quality evidence*). U chorych z refluksem żołądkowo-przetykowym można stosować inhibitory pompy protonowej w połączeniu ze zmianą nawyków (z ang. *weak recommendation, very low quality evidence*) (Xaubet 2013).

**Wytyczne French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases, 2014 r. (Cottin 2014).**

Eksperti, powołując się na wyniki badania *IFIGENIA* (Demedts 2005) i *PANTHER* (Raghu 2012), nie zalecają stosowania terapii trójlekowej (prednizonu + azatiopryna + N-acetylocysteina) u pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF. Monoterapia N-acetylocysteiną może być stosowana u niektórych pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF, jeśli leczenie zaaprobowanymi lekami nie jest możliwe, po rozważeniu udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie kortykosteroidów (bez/w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi) nie jest rekomendowane, z wyjątkiem terapii w czasie zaostrzenia choroby, kiedy zalecane jest ich podawanie w dużych dawkach. Leczenia antykoagulacyjne doustnymi antywitaminami K nie jest zalecane w terapii IPF, jednak dopuszcza się ich stosowanie u pacjentów z IPF, jeśli jest ono niezbędne z innych powodów. Nie rekomenduje się stosowania terapii kolchicyną, cyklosporyną A, interferonem- $\gamma$ -1b, etanerceptem, bozentanem, macitentanem, ambrisentanem. **Pirfenidon** jest rekomendowany w terapii pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią IPF (zdefiniowaną jako  $FVC \geq 50\%$  wartości oczekiwanej i  $DL_{CO} \geq 35\%$  wartości oczekiwanej). Leczenie pirfenidonem powinno być rozpoczynane i monitorowane przez doświadczonego lekarza i wymaga regularnych kontroli tolerancji klinicznej i poziomu enzymów wątrobowych. Dodatkowo pacjenci przyjmujący ten lek nie mogą palić i powinni zostać ostrzeżeni przed ekspozycją na promieniowanie UV. Długoterminowa tlenoterapia jest zalecana u chorych z IPF z ciężką hipoksją w czasie spoczynku. Eksperti proponują także, aby rehabilitacja oddechowa była częścią terapii pacjentów z IPF, u których zmniejszona wydolność wysiłkowa powoduje znaczne upośledzenie. Przeszczepienie płuc jest zalecane u wszystkich pacjentów z IPF < 65 roku życia, jeśli choroba ma postać ciężką lub ulega pogorszeniu (Cottin 2014).

Data ostatniego wyszukiwania: 5 października 2015 r.

## 1.6. Rekomendacje agencji HTA

### 1.6.1. Rekomendacje AOTMiT

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, decyzją z dnia 1 lipca 2013 r. nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet®.

Stanowiska Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
<p data-bbox="331 571 646 656"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013 (AOTMiT 121/2013)</b></p> <p data-bbox="188 703 786 846"><b>Decyzja:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1×21 i 1×42) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.</p> <p data-bbox="188 896 786 1155"><b>Uzasadnienie:</b> Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi działaniami niepożądanymi. W chwili obecnej trwają wielośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.</p>	<p data-bbox="944 571 1264 656"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. (AOTMiT 79/2013)</b></p> <p data-bbox="809 703 1407 846"><b>Decyzja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 63 szt. (1×21 i 1×42), Esbriet® (pirfenidone) 267 mg, kaps. twarda, 252 szt. (4×63) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1).</p> <p data-bbox="809 896 1407 1211"><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki dostępnych badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści zdrowotne ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Stosowanie wnioskowanej technologii związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi. Jak wskazują informacje zawarte w rejestrze badań klinicznych USA, obecnie trwają kolejne, większe wielośrodkowe badania porównujące pirfenidon z placebo w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc, a ich wyników należy spodziewać się w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.</p>
<p data-bbox="331 1205 646 1290"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2013 z dnia 1 lipca 2013 (AOTMiT 122/2013)</b></p> <p data-bbox="188 1339 786 1482"><b>Decyzja:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet® (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4×63) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.</p> <p data-bbox="188 1532 786 1966"><b>Uzasadnienie:</b> W chwili obecnej brak jest skutecznego leczenia idiopatycznego włóknienia płuc, jednak opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na poważne korzyści ze stosowania pirfenidonu w tej grupie chorych, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi niepożądanymi objawami ubocznymi. W chwili obecnej trwają wielośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy. Z powyższych powodów Rada Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet w ramach programu lekowego, ale proponuje jego ponowną ocenę po upływie dwóch lat z uwzględnieniem wyników najnowszych badań.</p>	



Zgodnie z uzasadnieniem Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT brak rekomendacji refundacyjnej dla produktu leczniczego Esbriet® wynikał z oczekiwania na opublikowanie danych z badań klinicznych będących w toku w momencie złożenia wniosku o refundację. Obecnie znane są już pełne oraz dodatkowe wyniki próby z randomizacją: *ASCEND (King 2014)*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2 (Noble 2011)*, *SP2 (Azuma 2005)* i *SP3 (Azuma 2011, Taniguchi 2010, Taniguchi 2011)*, które włączono do analizy klinicznej (*Aestimo AEK 2015*). 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 poster dostarczony przez Zamawiającego: *Berry 2015a*. Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- 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 *Wijssenbeek 2015*;
- 1 opracowanie *Valeyre 2014*, przedstawiające długoterminową ocenę profilu bezpieczeństwa pirfenidonu na podstawie połączonych danych (z ang. *pooled*) 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);
- niepublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę: *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 1*, *CAPACITY 2*, oraz raport dotyczący bezpieczeństwa terapii pirfenidonem w dotychczasowych badaniach klinicznych: *ISU 2014*.

Pełne wyniki uzyskane w ramach badań z randomizacją (*ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*) jednoznacznie wskazują na korzyści zdrowotne płynące z zastosowania pirfenidonu. Wykazano m.in. (w 52. tyg. obserwacji), iż pirfenidon znamienne: zmniejsza śmiertelność ogółem oraz śmiertelność związaną z IPF, wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz dystans pokonywany przez chorych w teście 6-minutowego marszu a także zmniejsza ryzyko skrócenia tego dystansu o  $\geq 50$  m, zmniejsza nasilenie duszności oraz ryzyko ubytku należytnej wartości FVC  $\geq 10\%$  lub zgonu w porównaniu z placebo.

W uzasadnieniu Rekomendacji Prezesa AOTMiT czytamy, iż „stosowanie wnioskowanej technologii związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi”. W oparciu o dane z prób *ASCEND*, *CAPACITY 1*



i CAPACITY 2 wykazano, że terapia pirfenidonem charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i wysokim stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich, pomimo częstego stosowania leku (3 × dobę). Zdarzenia niepożądane miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie, były typowe, pod względem rodzaju i częstości występowania dla pirfenidonu, oraz rzadko prowadziły do przerwania terapii, przy czym w porównaniu do placebo różnica była istotna statystycznie. Stosowanie pirfenidonu nie miało znamiennego wpływu na wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Aestimo AEK 2015).

Należy również podkreślić, że większość ekspertów klinicznych AOTMiT, w opiniach przesłanych do Agencji nie kwestionuje zasadności finansowania terapii pirfenidonem w leczeniu chorych z łagodną do umiarkowaną postacią IPF (AOTMiT 3/2013; stanowiska własne ekspertów przedstawia Tabela 15). Ponadto eksperci podkreślają, że „IPF stanowi poważny ilościowo problem pulmonologiczny”, „nie ma obecnie innej propozycji terapeutycznej” a „w zakresie terapii przeważa nihilizm lub leczenie redukujące objawy niepożądane” oraz iż, „należy stworzyć alternatywę poprzez finansowanie farmakoterapii pirfenidonem.” Spośród argumentów wysuwanych przeciwko, jeden z ekspertów zwrócił uwagę na aspekt, iż „finansowanie pirfenidonu w ramach programu lekowego (..) budzi wątpliwości ze względu na sugestie związane z ewidentnie subtelną skutecznością działania tego leku potwierdzoną w przedstawionych badaniach ostatnich, zwłaszcza w *European Respiratory Journal* w 2010 r.”, jednak także w tym przypadku ekspert powoływał się na wyniki badania *Taniguchi 2010*, które było tylko jedną z prób dotyczących pirfenidonu, a ponadto, jak nadmieniono powyżej, w momencie publikacji AWA nie były jeszcze znane pełne wyniki prób *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*. Pozostałe opinie negatywne nie miały związku z efektywnością kliniczną produktu leczniczego Esbriet®, a dotyczyły jedynie kosztu terapii.

Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę na fakt, iż „nie było badania na jakość życia”. Obecnie znane są już wyniki próby bez randomizacji *Alhamad 2015*, w której między innymi oceniano jakość życia przy pomocy kwestionariusza SF-36. Również wyniki badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2* wskazują pośrednio na poprawę jakości życia – pirfenidon w porównaniu z placebo (a więc w praktyce klinicznej sytuacji odpowiadającej leczeniu wspomagającemu lub brakowi leczenia) znamienne zmniejszał nasilenie duszności oraz wydłużał przeżycie wolne od progresji.

W analizie weryfikacyjnej (AOTMiT 3/2013) wskazano ponadto, iż w publikacji *Prescrire 2012* „stosunek korzyści do szkód powodowanych przez lek oceniono jako nieakceptowalny” a „pirfenidon nie spowalnia progresji włóknienia ani nie wydłuża czasu przeżycia”. Analogicznie do przytoczonych wcześniej argumentów, opinia ta oparta jest, jak podkreślają sami jej autorzy, o wyniki dwóch badań,

podczas gdy w chwili obecnej znane są już pełniejsze dane z obserwacji chorych stosujących pirfenidon w ramach badań z randomizacją, przynoszące wyniki zgoła odmienne.

Tabela 15. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pirfenidonu w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF (AOTMiT 3/2013).

Ekspert	Stanowisko własne w sprawie objęcia refundacją w danym wskazaniu
■	„W mojej ocenie niewspółmiernie wysoki koszt rocznego leczenia do minimalnych słabo udokumentowanych efektów leczenia (...) Na podstawie analizy wszystkich przebadanych osób biorących udział w badaniach CAPACITY 004 i 006 nie było wpływu na objawy; nie było badania na jakość życia. W czerwcu 2011 rozpoczęło się badanie PIPF-016 (ASCEND) (...), planowane zakończenie badania w grudniu 2013 roku. (...) Obecnie prowadzone jest w wielu krajach w tym również w Polsce 2-letnie wielośrodkowe badanie obserwacyjne z oceną wielu wskaźników czynnościowych i zapalnych bez leczenia, które ma ocenić naturalny przebieg IPF. (...) Moim zdaniem warto poczekać z wprowadzeniem świadczenia gwarantowanego na wyniki tych badań (...)”
■	„Nie ma obecnie innej propozycji terapeutycznej dla chorych z łagodną i umiarkowaną postacią IPF. Odpowiedź na leczenie uzyskuje się w wyselekcjonowanej grupie chorych. Dalsze badania w toku.”
■	„wydaje się, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii powinno mieć miejsce w przypadku stosunkowo niskiej ceny. Stosowanie preparatu z punktu widzenia klinicznego nie będzie wpływało w sposób zdecydowanie istotny na schorzenie u pacjentów, choć stanowi minimalną szansę.”
■	„Jestem przeciwna finansowaniu leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) ze środków publicznych w ramach programu lekowego przy obecnym stanie wiedzy o wpływie pirfenidonu na przebieg naturalny IPF i przy aktualnych kosztach. (...) W populacji europejskiej i amerykańskiej przeprowadzono dotychczas dwa badania (004) i (006) opublikowane w 2011 r. (...). Wprawdzie w badaniu 004 uzyskano zmniejszenie spadku FVC o 4.4% (95% CI: 0,7; 9,1 po pirfenidone w stosunku do placebo, ale te korzystne wyniki nie powtórzyły się w badaniu 006. U pacjentów uczestniczących w obu badaniach stwierdzoną większą częstość występowania objawów ubocznych po leczeniu pirfenidone (nudności, dyspepsja, wymioty, zupełny brak apetytu, nadwrażliwość na światło, zawroty głowy) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Wprawdzie ogólna śmiertelność związana z IPF była nieco mniejsza w grupie pirfenidonu, ale dotyczyło to stosunkowo niewielkiej liczby chorych obserwowanych przez jedynie 72 tygodnie.”
■	„IPF stanowi poważny ilościowo problem pulmonologiczny. W zakresie terapii przeważa nihilizm lub leczenie redukujące objawy niepożądane, ostatecznie, chorzy kwalifikujący się do domowej tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej lub przeszczepienia płuc. Należy stworzyć alternatywę poprzez finansowanie farmakoterapii pirfenidone.”

### 1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Esbriet® w leczeniu pacjentów chorych na idiopatyczne włóknienie płuc przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Dane dotyczące pirfenidonu odnaleziono na stronach AWMSG, NICE, HAS, CADTH – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla pirfenidonu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2013	+			
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2013	+			
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2012 2015	+			Zmiana zakresu i poziomu refundacji (szczegóły poniżej).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2013 2015	+			
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Zgodnie z zaleceniami **Scottish Medicines Consortium** z 2013 r. produkt leczniczy Esbriet® jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowaną postacią IPF z FVC ≤ 80% (SMC 2013).

Również eksperci **National Institute for Health and Clinical Excellence** w wytycznych z 2013 r. rekomendują stosowanie pirfenidonu w leczeniu IPF u osób z FVC pomiędzy 50-80%. Leczenie pirfenidonom należy przerwać w momencie, gdy następuje progresja IPF (spadek FVC o 10% lub więcej w przeciągu 12 miesięcy) (NICE 2013a).

Francuska agencja **Haute Autorité de Santé** w 2012 r. wydała ocenę leku Esbriet®, zgodnie z którą był on przeznaczony do stosowania u pacjentów z histopatologicznie i radiologicznie potwierdzoną diagnozą IPF, z FVC ≥ 50% i DL<sub>CO</sub> ≥ 35% i refundowany na poziomie 15% (HAS 2012). W 2015 r. Komisja Przejrzystości tej agencji zadecydowała, aby lek był dostępny dla pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem klinicznym radiologicznym i/lub histopatologicznym IPF, które nie palą, z FVC ≥ 50% i DL<sub>CO</sub> ≥ 30% i refundowany na poziomie 30% (HAS 2015).

Analitycy **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** w 2015 r. wydali pozytywną decyzję refundacyjną (zmieniając tym samym postanowienie z 2013 r., *CADTH 2013*). Pirfenidon stosowany jest w leczeniu pacjentów z IPF, którzy spełniają następujące kryteria:

- łagodna do umiarkowanej postać choroby, zdefiniowana jako  $FVC \geq 50\%$  wartości oczekiwanej;
- choroba stabilna, zdefiniowana jako brak spadku FVC o  $\geq 10\%$  w ciągu ostatnich 12. miesięcy.

Dodatkowo pacjent musi znajdować się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce oraz leczeniu pacjentów z IPF a podmiot odpowiedzialny zobowiąże się do obniżenia ceny leku. Terapia jest przerywana, jeśli odnotowano spadek  $FVC \geq 10\%$  w ciągu 12 miesięcy przyjmowania leku (*CADTH 2015*).

Data ostatniego wyszukiwania: 5 października 2015 r.

## 1.7. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla pirfenidonu, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet® (*ChPL Esbriet 2015*), stanowią osoby dorosłe z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (z ang. *idiopathic pulmonary fibrosis, IPF*). Zgodnie z kryteriami zawartymi w projekcie programu lekowego łagodna lub umiarkowana postać IPF zdefiniowana jest jako FVC powyżej 50% wartości należnej oraz DL<sub>CO</sub> powyżej 30%, co również stanowiło dolną granicę w kryteriach kwalifikacji pacjentów włączanych do badań nad pirfenidonem.

Zakresy te zgodne są co do definicji z kryteriami klasyfikacji ciężkości IPF stosowanymi w odniesieniu do chorych rasy białej, które definiują ciężką postać IPF jako %FVC < 50-55% i %DL<sub>CO</sub> < 35-40% (*Kolb 2014*). Również w treści dokumentu *NICE 2013a* eksperci kliniczni zwracają uwagę na brak jednoznacznej definicji stopnia zaawansowania IPF. Przywołują jednak dane z francuskiego badania, w którym 70% pacjentów miało łagodne do umiarkowanej postaci IPF zdefiniowane jako FVC > 50% oraz DL<sub>CO</sub> > 35%. Poza tym eksperci zauważają, że niejasne jest w jaki sposób populacja chorych włączanych do badań klinicznych pokrywa się z populacją „z łagodnym do umiarkowanym” IPF. Jednakże, w opinii ekspertów klinicznych w przypadku braku uznanych kryteriów definiowania stopnia zaawansowania IPF, ciężka postać IPF jest równoznaczna z FVC ≤ 50% i DL<sub>CO</sub> ≤ 35% (*NICE 2013a*). Natomiast wśród chorych azjatyckich stosowany jest podział opierający się na ocenie wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej, zgodnie z którym wyróżniono cztery stopnie nasilenia choroby:

Tabela 17. Definicje stopni ciężkości IPF.

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	PaO <sub>2</sub> > 80 Tr* w czasie spoczynku
	II	PaO <sub>2</sub> w zakresie 70-79 Tr*
	III	PaO <sub>2</sub> w zakresie 60-69 Tr*
	IV	PaO <sub>2</sub> < 59 Tr* w czasie spoczynku

\* ciśnienie wyrażone w torach (Tr); 1 Tr odpowiada 1 mmHg (*NPL 2015*).

Odnalezione w ramach wyszukiwania abstraktów doniesień konferencyjnych dowody naukowe przemawiają za kontynuacją leczenia chorych pirfenidonem pomimo ubytku należnej FVC (*Nathan 2015*), jednakże w opinii polskich ekspertów klinicznych terapia powinna zostać przerwana w momencie wystąpienia istotnego pogorszenia czynności układu oddechowego pacjenta, definiowanego

jako obniżenie FVC  $\geq 10\%$  w ciągu 12 miesięcy. Również eksperci NICE pozytywnie ocenili przyjęcie takiego kryterium, uznając je za odpowiadające praktyce klinicznej (NICE 2013a).

[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]

### 1.8. Liczebność populacji docelowej

[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]





## 1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Odnalezione wytyczne kliniczne, w ramach leczenia farmakologicznego łagodnej do umiarkowanej postaci IPF, rekomendują zastosowanie pirfenidonu (NICE 2013a, Behr 2013a, ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015) lub nintedanibu (Raghu 2015). Nie zaleca się natomiast stosowania:

- antykoagulantów np. warfaryny (NICE 2013, Behr 2013a, Xaubet 2013, Raghu 2015);
- monoterapii N-acetylocysteiną (Behr 2013a, Raghu 2015);
- terapii skojarzonej: N-acetylocysteina + prednizon + azatiopryna (ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015);
- monoterapii steroidami (Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014);
- steroidów w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi (Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014);
- cyklosporyny A (Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014);
- interferonu- $\gamma$ -1b (Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014);
- kolchicyny (Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014);
- ambrisentanu (Raghu 2015);
- imatynibu (Behr 2013a, Raghu 2015);
- sildenafilu (NICE 2013, Raghu 2015);
- macitentanu, bozentanu (Behr 2013a, NICE 2013, Raghu 2015).

Mając na względzie aktualne wytyczne postępowania w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF należy stwierdzić, że antykoagulanty, monoterapia N-acetylocysteiną oraz terapia skojarzona nie stanowią opcji terapeutycznej dla pirfenidonu. Dodatkowo N-acetylocysteina nie jest w Polsce objęta refundacją. Wśród wskazań refundacyjnych (objęcia ryczałtem) prednizonu oraz cyklosporyny nie wymienia się chorób śródmiąższowych płuc ani IPF. Stosowane mogą być one jednak „w stanie po przeszczepie narządu”, podobnie jak azatiopryna, dla której dodatkowo określono, iż może być refundowana (ob-

jęta ryczałtem) u chorych z śródmiąższowym zapaleniem płuc w przypadkach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (MZ 26/08/2015). Terapia prednizonem, cyklosporyną lub azatiopryną jest więc finansowana w ramach leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu płuc a brak finansowania tych terapii w rozpatrywanym wskazaniu (IPF) stanowi dodatkowy argument za wykluczeniem ich z grona komparatorów.

Optymalne leczenie objawowe obejmuje paliatywną terapię duszności z wykorzystaniem domowego leczenia tlenem, rehabilitację oddechową, zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego (Raghu 2011) oraz paliatywną terapię kaszlu za pomocą opioidów stosowanych doustnie (Rowińska-Zakrzewska 2014). Jako metodę leczenia objawowego duszności, u chorych z śródmiąższowymi chorobami płuc, eksperci PTChP wskazują systemowe glikokortykosteroidy, zaznaczając, że w niektórych przypadkach konieczna może być interwencja chirurgiczna (w przypadku chorych z IPF przeszczepienie płuc) (Jassem 2012). Postępowanie to powinno być traktowane jako terapia priorytetowa, co oznacza, że przeszczepienie jest zawsze wykonywane w przypadku zaistnienia okoliczności umożliwiających jego przeprowadzenie (MP 2015). Postępowaniem z wyboru w przypadku krwawienia płucnego jest bronchoskopia (Jassem 2012).

Na mocy *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w Polsce (MZ 20/10/2014)*, w ramach optymalnego leczenia wspomagającego pacjenci mają zapewniony bezpłatny dostęp do tlenoterapii, leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego z/bez zapalenia przełyku oraz leczenia za pomocą opioidów. Natomiast zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* pacjenci po przeszczepieniu płuc mogą mieć wykonywaną bronchoskopię (MZ 20/10/2014a). Z kolei na mocy *Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie* pacjenci mają także dostęp do tlenoterapii wykonywanej w warunkach domowych (NFZ 51/2014). Dodatkowo na mocy *Zarządzenie Nr 90/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza* chorzy mają także dostęp do rehabilitacji pulmonologicznej (NFZ 90/2014).

Należy jednak podkreślić, że wymienione powyżej metody leczenia nie są nakierowane na leczenie przyczynowe, a jedynie na leczenie objawowe, najczęściej u schyłku życia pacjentów. W związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię przyczynową (z ang.

unmet medical need). Również Europejska Agencja Leków, zatwierdzając terapię pirfenidonem, zwracała uwagę na „brak alternatywnych metod leczenia” idiopatycznego włóknienia płuc (EMA/64972/2015), co potwierdzili eksperci poproszeni o opinię przez AOTMiT. Według nich w Polsce „brak jest skutecznych metod leczenia IPF”, a nawet określono, iż „brak aktywnego leczenia dotyczy 80% chorych” (AOTMiT 3/2013). W AWA dla produktu leczniczego Esbriet® eksperci podkreślili ponadto, że terapia pirfenidonem mogłaby zastąpić: „terapię trójlekową (3/5 ekspertów), sterydoterapię (1/5) lub immunosupresję (1/5)” (AOTMiT 3/2013). Ma to szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych wykazały brak skuteczności tych terapii (Demedts 2005, King 2009, Raghu 2004, Raghu 2012). Eksperci podkreślają także, że finansowanie pirfenidonu spowoduje, iż „część chorych, która nie jest dotychczas leczona otrzyma (...) aktywne leczenie.” (AOTMiT 3/2013). Opracowane w 2015 roku wytyczne (Raghu 2015) wskazują na możliwość zastosowania terapii nintedanibem, również nakierowanej na leczenie przyczynowe. Jednak należy podkreślić, że lek ten nie jest obecnie refundowany dla pacjentów z IPF w polskiej populacji, w związku z czym w świetle minimalnych wytycznych nie może być uznawany za technologię opcjonalną w stosunku do pirfenidonu, z którą należałoby przeprowadzić porównanie jego skuteczności.

Podsumowując, w oparciu o:

- wytyczne praktyki klinicznej, które jako jedyne metody aktywnego leczenia IPF wymieniają pirfenidon i nintedanib (który nie jest finansowany w Polsce);
- brak technologii opcjonalnych finansowanych w danym wskazaniu w Polsce;
- opinie ekspertów klinicznych AOTMiT;

należy przyjąć, że komparatorem dla pirfenidonu w zdefiniowanej populacji docelowej jest optymalne leczenie wspomagające, co w badaniach z randomizacją odpowiada grupie placebo.

### 1.10. Dobór punktów końcowych

Idiopatyczne włóknienie płuc charakteryzuje się przewlekłym i postępującym charakterem, prowadząc do utraty czynności płuc i zgonu. Z tego względu, jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy ocenić:

- śmiertelność ogółem;
- śmiertelność związaną z IPF;
- przeżycie wolne od progresji choroby.

Ze względu na fakt, iż idiopatyczne włóknienie płuc zalicza się do chorób rzadkich, przeprowadzone badania kliniczne nie były ukierunkowane na ocenę śmiertelności, należy zatem uwzględnić inne kryteria prognostyczne, odzwierciedlające postęp choroby i ryzyko zgonu:

- 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>]) – a 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).

Dodatkowo ze względu na charakter i przebieg naturalny idiopatycznego włóknienia płuc oraz destrukcyjny wpływ objawów choroby na jakość życia chorych, za istotne punkty końcowe uznano:

- 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;
- bezpieczeństwo.

Dodatkowo należy przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa stosowania ocenianej terapii – częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (nadwrażliwości na światło, bólu brzucha, utraty łaknienia (z ang. *anorexia*), nudności, bólu serca, zawrotów głowy, osłabienia, infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki, nudności, bólu głowy, bradykardii, zwiększenia aktywności CRP, infekcji dróg moczowych, nowotworu płuc, wysypki, trudności z oddychaniem, bólu mięśni, zaburzeń smaku, omdleń, bezsenności, spadku masy ciała, bólu stawów, uderzeń gorąca, świądu, zaparć, kaszlu, biegunki, refluksu żołądkowo-przełykowego).

## 1.11. Zakres analiz

### 1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Esbriet® u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenie 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*), o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 04/01/2010*), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany 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%);
- **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);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – optymalne leczenie wspomagające, placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (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.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.11.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna, z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, zawierać będzie ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Esbriet® przeprowadzoną techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl Rozporządzenia 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 zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 04/01/2010), w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy. W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Esbriet® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu we wskazaniu do leczenia łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 04/01/2010*).

### 1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet płatnika refundacji preparatu Esbriet® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pirfenidonem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Esbriet® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Esbriet®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe można oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a także koszty leczenia standardowego (objawowego), a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.



## 2. Piśmiennictwo

- Aestimo AEK 2015** [Redacted]
- Aestimo BIA 2015** [Redacted]
- Agabati 2014** Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A, Cavalli F, Zappa MC, Vignarola R, Carlone S, Facchini G, Mariotta S, Palange P, Valente S, Pasciuto G, Pezzuto G, Orlandi A, Fusco D, Davoli M, Saltini C, Puxeddu E. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* 2014;31(3):191-197.
- Alhamad 2015** Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. *Ann Thorac Med.* 2015;10(1):38-43.
- AOTMiT 04/01/2010** 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 121/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013 w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 8881661, opakowanie 63 szt. w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.
- AOTMiT 122/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2013 z dnia 1 lipca 2013 w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 8881661, opakowanie 252 szt. w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.
- AOTMiT 3/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-3/2013. 20 czerwiec 2013.
- 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.
- ATS-ERS 2002** American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(2):277-304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- 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. Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(9):1040-1047. doi:10.1164/rccm.200404-571OC.
- 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.
- Baumgartner 2000** Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, Waldron JA. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-

control study. Collaborating Centers. Am. J. Epidemiol. 2000;152(4):307-315.

- Behr 2012** Behr J. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2012;367(9):869; author reply 870-871. doi:10.1056/NEJMc1207471#SA1.
- Behr 2013** Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc. 2013;22(128):163-168. doi:10.1183/09059180.00001013.
- Behr 2013a** Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2013;67(02):81-111. doi:10.1055/s-0032-1326009.
- 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. Dokument 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.
- CADTH 2013** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final CDEC Recommendation. Pirfenidone (Esbriet - InterMune International AG). Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. April 18, 2013.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Esbriet\\_April-24-13.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Esbriet_April-24-13.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC Final Recommendation. Pirfenidone Resubmission (Esbriet - Hoffmann-La Roche Limited). Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. April 15, 2015.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_compelte\\_SR0393\\_Esbriet\\_Apr-17-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_compelte_SR0393_Esbriet_Apr-17-15.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- Camus 2001** Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2001;32:93s-100s.
- 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. 2015.  
Dostępne online 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: 5 października 2015 r.
- Chudzicka 2010** Chudzicka A. Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek. 2010;29(173):291-295.
- Collard 2007** Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, Raghu G, Roman J, Ryu JH, Zisman DA, Hunninghake GW, Colby TV, Egan JJ, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kondoh Y, Lynch DA, Müller-Quernheim J, Myers JL, Nicholson AG, Selman M, Toews GB, Wells AU, Martinez FJ and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

- Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(7): 636–643.
- Collard 2013** Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Craig Glazer C. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res.* 2013; 14(1): 73.
- 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 2014** Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin J-C, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Aguilani B, Bouquillon B, Carre P, Danel C, Faivre J-B, Ferretti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Philippe B, Prevot G, Stach B, Thivolet-Bejui F, Cordier J-F, the French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur. Respir. Rev.* 2014;23(132):193-214. doi:10.1183/09059180.00001814.
- Coutlas 1994** Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150(4):967-972. doi:10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Daniels 2010** Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(6): 604-10.
- De Vries 2001** De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001;17(5):954-961.
- Demedts 2005** Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CDR, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JMM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M, IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2229-2242. doi:10.1056/NEJMoa042976.
- Demkow 2014** Demkow U. Immunopatogeneza samoistnego włóknienia płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;81:55–60.
- du Bois 2011** du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec 15;184(12):1382-9.
- Eblaghie 2006** Eblaghie MC, Reedy M, Oliver T, Mishina Y, Hogan BLM. Evidence that autocrine signaling through Bmpr1a regulates the proliferation, survival and morphogenetic behavior of distal lung epithelial cells. *Dev. Biol.* 2006;291(1):67-82. doi:10.1016/j.ydbio.2005.12.006.
- EMA 2010** European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use (CHMP). Summary of opinion (initial authorization). Esbriet (pirfenidone). 16 December 2010. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002154/WC500099964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002154/WC500099964.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- EMA/64972/2015** European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Esbriet (pirfenidone). EMA/64972/2015. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002154/WC500102979.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002154/WC500102979.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- ERS 2015** European Respiratory Society. European Lung White Book. Part C. Chapter 22. Interstitial lung disease Dostępne online pod adresem:

<http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>.

Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.

- Flaherty 2006** Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, Lama V, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):803-9.
- Gribbin 2006** Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61(11):980-985. doi:10.1136/thx.2006.062836.
- Han 2013** Han S, Mok Y, Jee SH, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis in South Korea. *ATS: Am J Respir Crit Care Med* 2013.
- Harari 2005** Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Allergy* 2005;60(4):421-435. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00719.x.
- 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.
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 14 mars 2012. Esbriet 267 mg, gélules.  
Dostępne online pod adresem : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/esbriet\\_14032012\\_avis\\_ct11398.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/esbriet_14032012_avis_ct11398.pdf)  
Data ostatniego dostępu : 5 października 2015 r.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 18 février 2015. ESBRIET 267 mg, gélules.  
Dostępne online pod adresem : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13850\\_ESBRIET\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT13850.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13850_ESBRIET_PIC_REEV_Avis3_CT13850.pdf)  
Data ostatniego dostępu : 5 października 2015 r.
- 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.
- Hodgson 2002** Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57(4):338-342.
- 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.
- Hospenthal 2006** Hospenthal MAC. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Implications for respiratory care. *Respir. Care* 2006;51(4):382-391.
- Hunninghake 2005** Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2285-2287. doi:10.1056/NEJMe058210.
- Hutchinson 2015** Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015 May 14. pii: ERJ-01851-2014. doi: 10.1183/09031936.00185114. [Epub ahead of print]
- Hylgaard 2014** Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med*. 2014;108(5):793-799. doi:10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- 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

- ISU 2014** Integrated safety update, Pirfenidone. InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego.
- ITS 2012** Irish Thoracic Society. Position Statement from the Irish Thoracic Society on the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2012.
- Iwai 1994** Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150(3):670-675. doi:10.1164/ajrccm.150.3.8087336.
- 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.
- Jackson 2010** Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marín O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010;188:115–123.
- Jassem 2012** Jassem E, Batura-Gabryel H, Cofta S, Doboszyńska A, Farnik M, Górecka D, Korzeniewska-Kose M, Kozielski J, Krajnik M, Krakowiak P, Słomiński JM, Śliwiński P, Wordliczek J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80(1):41-64.
- Johnston 1997** Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. Thorax* 1997;52(1):38-44.
- Karakatsani 2009** Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, Bouros D. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009;103(8):1122-1129. doi:10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Kim 2013** Kim DS. Acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2013;14(1): 86.
- Kim 2015** Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2015. doi:10.1016/j.rmed.2015.02.002.
- King 2008** King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
- King 2009** King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, du Bois RM, INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9685):222-228. doi:10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
- King 2011** King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–99.
- 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.
- 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.
- Kolek 1994** Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.* 1994;137:49-50.



- Kubo 2005** Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128(3):1475-1482. doi:10.1378/chest.128.3.1475.
- Lai 2012** Lai C-C, Wang C-Y, Lu H-M, Chen L, Teng N-C, Yan Y-H, Wang J-Y, Chang Y-T, Chao T-T, Lin H-I, Chen C-R, Yu C-J, Wang J-D. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan – A population-based study. *Respir. Med.* 2012;106(11):1566-1574. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.012.
- Ley 2012** Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE, Collard HR. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012;156(10):684. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
- Ley 2013** Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Epidemiol.* 2013;5:483-492. doi:10.2147/CLEP.S54815.
- Liebetrau 1992** Liebetrau G, Mader I, Treutler D, et al. Zur Epidemiologie Von Alveolitiden Und Lungenfibrosen. [Epidemiologic aspects of different forms of alveolitis and lung fibrosis]. *Allergologie* 1992; 15: 15–20.
- 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.
- Lopes 2011** Lopes AJ, Capone D, Mogami R, Lanzillotti RS, Melo PL de, Jansen JM. Severity classification for idiopathic pulmonary fibrosis by using fuzzy logic. *Clin. São Paulo Braz.* 2011;66(6):1015-1019.
- Lwebuga-Mukasa 1991** Lwebuga-Mukasa JS. Matrix-driven pneumocyte differentiation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144(2):452-457. doi:10.1164/ajrccm/144.2.452.
- Maher 2007** Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur. Respir. J.* 2007;30(5):835-839. doi:10.1183/09031936.00069307.
- Maher 2013** Maher TM, Strongman H, Boggan R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis survival has not improved in the 21st century; Analysis of CPRD GOLD primary care data. *Thorax* 2013; A82.
- Martinez 2014** Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(22):2093-2101. doi:10.1056/NEJMoa1401739.
- Mehrad 2007** Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, Strieter RM. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;353(1):104-108. doi:10.1016/j.bbrc.2006.11.149.
- Meltzer 2008** Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008;3:8. doi:10.1186/1750-1172-3-8.
- MP 2015** Medycyna Praktyczna. Interna. Idiopatyczne włóknienie płuc. Dostępne online pod adresem: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.1.1>. Data ostatniego dostępu: 30 kwietnia 2015 r.
- Munakata 1994** Munakata M, Asakawa M, Hamma Y, et al. [Present status of idiopathic interstitial pneumonia--from epidemiology to etiology]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32: 187–192
- Musellim 2014** Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, Akkoçlu A, Hazar A, Korkturk N, Calisir HC, Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey: ILD in Turkey. *Clin. Respir. J.* 2014;8(1):55-62. doi:10.1111/crj.12035.
- 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 odpo-

wiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 20/10/2014** Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. poz. 1440)  
Dostęp online pod adresem: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001440>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- MZ 20/10/2014a** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. poz. 1442)  
Dostęp online pod adresem: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001442>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- MZ 26/08/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
- Nalysnyk 2012** Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev. 2012 Dec 1;21(126):355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512.
- 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.
- Nathan 2015c** Nathan SD, du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Noble PW, Sahn SA, Valeyre D, Weycker D, King TE Jr. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2015; 109(7): 914-22.
- Navaratnam 2011** Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. Thorax 2011;66(6):462-467. doi:10.1136/thx.2010.148031.
- NFZ 51/2014** Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-512014dsoz,6245.html>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- NFZ 90/2014** Zarządzenie Nr 90/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-902014dsoz,6352.html>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.

- NICE 2013** NICE clinical guideline 163. Idiopathic pulmonary fibrosis The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. 2013.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/guidance-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- NICE 2013a** NICE technology appraisal guidance 282. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2013.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/guidance-pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- NICE 2015** NICE quality standard 79. Idiopathic pulmonary fibrosis. 2015.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/qs79/resources/guidance-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- Nishiyama 2005** Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127(6):2028-2033. doi:10.1378/chest.127.6.2028.
- Noble 2011** Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Lancaster L, Sahn SA, Swartzberg J, Valeyre D, du Bois RM, CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-1769. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- Noble 2014** Noble P.W., Albera C.A., Bradford W. i wsp. 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.
- Noth 2012** Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, Kaner RJ, Olman MA, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(1):88-95. doi:10.1164/rccm.201202-0314OC.
- 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: 5 października 2015 r.
- 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.
- Ohno 2008** Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirol. Carlton Vic* 2008;13(6):926-928. doi:10.1111/j.1440-1843.2008.01349.x.
- 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.
- Olson 2007** Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176(3):277-284. doi:10.1164/rccm.200701-044OC.
- Olson 2009** Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibro-



sis is greatest in the winter. Chest 2009;136(1):16-22. doi:10.1378/chest.08-0703.

- 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.
- OPTN 2015** OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network - OPTN. Dostępne online pod adresem: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>. Data ostatniego dostępu: 30 kwietnia 2015.
- Orens 2006** Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J. Heart Lung Transplant. 2006;25(7):745-755. doi:10.1016/j.healun.2006.03.011.
- Orphanet 2015** Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - July 2015 - Number 2  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- PAN 2011** Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Dostępne online pod adresem:  
[http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne\\_opinie/choroby\\_srodmiaszowe.pdf](http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne_opinie/choroby_srodmiaszowe.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- Papla 2010** Papla B. Śródmiąższowe idiopatyczne zapalenie płuc. Pol J Pathol 2010;1(1):13-23.
- Pérez 2010** Pérez ERF. Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Study. CHEST J. 2010;137(1):129. doi:10.1378/chest.09-1002.
- Prescrire 2012** Pirfénidone - Esbriet®. D'abord ne pas nuire. Rev Prescrire 2012; 32(350): 888-891.
- Rafii 2013** Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. J. Thorac. Dis. 2013;5(1):48-73. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.12.07.
- Raghu 2004** Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2004;350(2):125-133. doi:10.1056/NEJMoa030511.
- Raghu 2006** Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006;174(7):810-816. doi:10.1164/rccm.200602-163OC.
- 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 TE, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann 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. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu 2012** Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968-1977. doi:10.1056/NEJMoa1113354.

- Raghu 2013** Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641-649.
- Raghu 2013a** Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42:1622–1632.
- Raghu 2014** Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 566–572.
- Raghu 2015** Raghu G, Rochwerg B, Zhang B, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *American Thoracic Society Documents. Am J Respir Crit Care Med* Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015.
- Richeldi 2003** Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(3):CD002880. doi:10.1002/14651858.CD002880.
- Richeldi 2011** Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(12):1079-1087. doi:10.1056/NEJMoa1103690.
- Richeldi 2013** Richeldi L. Clinical trials of investigational agents for IPF: a review of a Cochrane report. *Respir Res.* 2013; 14(Suppl 1): S4. doi: 10.1186/1465-9921-14-S1-S4
- Richeldi 2014** Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR, INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/NEJMoa1402584.
- Rowińska-Zakrzewska 2014** Rowińska-Zakrzewska E. Choroby śródmiąższowe płuc. Gajewski P., ed. W *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2014*; Medycyna Praktyczna:703-724.
- Rowińska-Zakrzewska 2015** Rowińska-Zakrzewska E. Choroby śródmiąższowe płuc. Gajewski P., ed. W *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2015*; Medycyna Praktyczna: 728-751.
- 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.
- Sakai 2013** Sakai N, Tager AM. Fibrosis of two: Epithelial cell-fibroblast interactions in pulmonary fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2013;1832(7):911-921. doi:10.1016/j.bbadis.2013.03.001.
- Schaefer 2011** Schaefer CJ, Ruhmund DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 2011;20(120):85-97. doi:10.1183/09059180.00001111.
- Shi 2009** Shi W, Xu J, Warburton D. Development, repair and fibrosis: what is common and why it matters. *Respirol. Carlton Vic* 2009;14(5):656-665. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01565.x.
- SMC 2013** Scottish Medicines Consortium. SMC No. 835/13. Pirfenidone 267mg capsule (Esbriet). 05 July 2013.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pirfenidone\\_\\_Esbriet\\_\\_RESUBMISSION\\_Final\\_July\\_2013\\_Revised\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pirfenidone__Esbriet__RESUBMISSION_Final_July_2013_Revised_for_website.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.

- Spagnolo 2014** Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical implications. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014;10(8):1005-1017. doi:10.1586/1744666X.2014.917050.
- Staitieh 2015** Staitieh BS, Renzoni EA, Veeraraghavan S. Pharmacologic therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, past and future. *nn Med.* 2015 Mar; 47(2):100-5. doi: 10.3109/07853890.2014.991751.
- Szafrański 2012** Szafrański W. Interstitial lung diseases among patients hospitalized in the Department of Respiratory Medicine in Radom District Hospital during the years 2000–2009. *Pneumonologia Alergol Pol* 2012; 80: 523–532
- 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, the Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010;35(4):821-829. doi:10.1183/09031936.00005209.
- 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.
- Thomeer 2001** Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001;56(3):163-172. doi:10.1179/acb.2001.026.
- Todd 2012** Todd NW, Luzina IG, Atamas SP. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012;5(1):11. doi:10.1186/1755-1536-5-11.
- Travis 2013** Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(6):733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Tzouvelekis 2015** Tzouvelekis A, Kaminski N. Epigenetics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem. Cell Biol. Biochim. Biol. Cell.* 2015;93(2):159-170. doi:10.1139/bcb-2014-0126.
- Tzouvelekis 2015a** Tzouvelekis A, Bonella F, Spagnolo P. Update on therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:359-370. doi:10.2147/TCRM.S69716.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696  
Dostępne online pod adresem: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>  
Data ostatniego dostępu: 5 października 2015 r.
- 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.
- Von Plessen 2003** Von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir. Med.* 2003;97(4):428-435.
- 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.
- Xaubet 2013** Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch. Bronconeumol.* 2013;49(8):343-353. doi:10.1016/j.arbres.2013.03.011.

**Zisman 2010**

Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2010;363:620–628.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (Rowińska-Zakrzewska 2014, Travis 2013). .....	2
Tabela 2. Postać idiopatycznego włóknienia płuc w odniesieniu do FVC (Lopes 2011). .....	2
Tabela 3. Zmienne stosowane w klasyfikacji GAP (Kolb 2014, Ley 2012). .....	2
Tabela 4. Stopnie nasilenia idiopatycznego włóknienia płuc wg klasyfikacji GAP i ich korelacja ze współczynnikiem umieralności (Kolb 2014, Ley 2012). .....	2
Tabela 5. Częstość występowania śródmiąższowych zapaleń płuc (Papla 2010). .....	2
Tabela 6. Częstość występowania i zapadalność na IPF. ....	2
Tabela 7. Geny powiązane z idiopatycznym włóknieniem płuc (Spagnolo 2014). .....	2
Tabela 8. Kryteria rozpoznania UIP w obrazie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (Raghu 2011). .....	2
Tabela 9. Kryteria histopatologiczne dla UIP (Raghu 2011). .....	2
Tabela 10. Rozpoznanie IPF na podstawie obrazu TKWR i obrazu histopatologicznego (Raghu 2011)..	2
Tabela 11. Czynniki związane z podwyższonym ryzykiem zgonu u chorych na IPF (Raghu 2011). .....	2
Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii trójlekowej i placebo w 60. tygodniu badania PANTHER-IPF (Raghu 2012). .....	2
.....	2
Tabela 14. Aktualizacja wytycznych klinicznych ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu 2015). .....	2
Tabela 15. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania pirfenidonu w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF (AOTMiT 3/2013). .....	2
Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla pirfenidonu. ....	2
Tabela 17. Definicje stopni ciężkości IPF. ....	2
.....	2

### 3.3. Spis ilustracji

Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny idiopatycznego włóknienia płuc wg wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu 2011). .....	2
Rysunek 2. Naturalna historia IPF (Raghu 2011). .....	2