



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pirfenidon we wskazaniu:

alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc
z postępującym zwłóknieniem

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.31.2019

Data ukończenia: 27 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o., o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o..

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	test 6-minutowego chodu (ang. 6 Minute Walk Test)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AIP	ostre śródmiąższowe zapalenie płuc
AP	schemat leczenia: azatiopryna + prednizon
APPir	schemat leczenia: azatiopryna + prednizon + pirfenidon
ATS	American Thoracic Society
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AZPP	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
COP	kryptogenne organizujące się zapalenie płuc
DIP	złączające śródmiąższowe zapalenie płuc
Dz. U.	Dziennik Ustaw
Dz. Urz.	Dziennik Urzędowy
EMA	Europejska Agencja Leków
ERS	European Respiratory Society
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HRCT	tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computer tomography)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IIP	samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długo działające beta-2 mimetyki (ang. long acting beta agonists)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
LIP	limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	angielska agencja HTA (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
NSIP	nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88)
PIR	pirfenidon
PO	poziom odpłatności

PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RB-ILD	śródmiażdżowa choroba płuc związana z zapaleniem oskrzelików oddechowych
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RP	Rada Przejrzystości
SABA	krótko działające beta-2 mimetyki (ang. short acting beta agonists)
SEM	błąd standardowy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
VC	pojemność życiowa, pojemność życiowa płuc (ang. vital capacity)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	13
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
7. Wskazanie dowodów naukowych	16
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
7.2. Opis badań włączonych do analizy	16
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	17
7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu.....	18
7.4. Ograniczenia analizy klinicznej	19
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 20	20
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	20
9. Kluczowe informacje i wnioski	22
10. Źródła.....	24
11. Załączniki.....	25
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	25
11.2. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących pirfenidonu w AZPP z postępującym zwłóknieniem	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2019-10-30
PLR.4604.1196.2019.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- pirfenidon

w zakresie wskazania: alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- pirfenidon

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną pirfenidon (pirfenidonum), objęte refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88), zwanym dalej Obwieszczeniem MZ, zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających pirfenidon

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg	252 szt.	05902768001181	Roche Registration GmbH
Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg	63 szt.	05902768001198	
Esbriet, tabletki powlekane, 801 mg	84 szt.	05902768001211	

Powyższe produkty lecznicze dostępne są w ramach programu lekowego B.87 Leczenie idiopatycznego zwłóknienia płuc (ICD-10: J84.1).

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 29 października 2019 r. znak PLR.4604.1196.2019.RB (data wpływu do AOTMiT 30.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- pirfenidon

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc (ICD-10: J67) z postępującym zwłóknieniem

Definicja

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc (AZPP) to grupa chorób układu oddechowego charakteryzująca się zapaleniem pęcherzyków płucnych, końcowych odcinków dróg oddechowych i utkania śródmiąższowego płuc z możliwością wytworzenia ziarniniaków i włóknienia. AZPP należy do chorób śródmiąższowych płuc, których podział przedstawiono poniżej:

- 1) choroby o znanej etiologii, w tym:
 - a. choroby związane z ekspozycją na pyły pochodzenia nieorganicznego (pylice płuc),
 - b. choroby tkanki łącznej, którym towarzyszą zmiany w płucach (m.in. twardzina, mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń trzewny),
 - c. zmiany polekowe,
 - d. zmiany spowodowane innymi przyczynami jatrogennymi (np. po radioterapii),
 - e. zmiany po innych substancjach;
- 2) samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP), w tym:
 - a. samoistne/idiopatyczne włóknienie płuc (IPF),
 - b. IIP inne niż IPF (nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc – NSIP, ostre śródmiąższowe zapalenie płuc – AIP, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc – COP, złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc – DIP, śródmiąższowa choroba płuc związana z zapaleniem oskrzelików oddechowych – RB-ILD, limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc – LIP);
- 3) choroby ziarniniakowe o nieznannej etiologii (np. sarkoidoza, ziarniniak kwasochłonny),
- 4) **choroby ziarniniakowe o znanej etiologii – alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych** (m.in. płuco hodowców ptaków, płuco rolnika, płuco zbieraczy trzciny cukrowej, sekwojoza, suberoza, płuco hodowców pieczarek, płuco kuśnierza, płuco pracowników browarów, klimatyzacyjne, i inne);
- 5) inne choroby płuc (m.in.: limfangioleiomiomatoza, stwardnienie guzowate, proteinoza płuc, kamica pęcherzykowa, choroby spichrzeniowe).

Dawniej wyróżniano trzy postaci AZPP: ostrą, podostrą i przewlekłą. Jednak z uwagi na trudności w rozpoznawaniu postaci podostrej, część autorów wyróżnia obecnie tylko postać ostrą i przewlekłą.

[Fala 2011, Wielka Interna: Pulmonologia, Szczeklik 2017]

Etiologia

Choroba rozwija się u osób narażonych na określony antygen w dużym stężeniu. Najczęściej występuje u rolników i hodowców gołębi, a także u pracowników przemysłu spożywczego, drzewnego i chemicznego. Obecnie znanych jest około 200 czynników mogących wywołać AZPP. Ryzyko rozwoju choroby może być częściowo uwarunkowane genetycznie. Z niejasnych przyczyn choroba występuje rzadziej u osób palących tytoń, natomiast jeśli się u nich rozwinię, ryzyko przejścia w postać przewlekłą jest wyższe niż u osób niepalących.

[Szczeklik 2017]

Epidemiologia

AZPP jest trzecią pod względem częstości (po sarkoidozie i IPF) chorobą śródmiąższową płuc. Częstość występowania AZPP w Polsce nie jest znana (starsze źródła wskazywały na szacunki od 1,26/1 mln do 10/100 tys. mieszkańców; najprawdopodobniej są to dane niedoszacowane).

Pomiędzy poszczególnymi krajami występują różnice w częstości AZPP. Wynikają one z różnic klimatycznych, sposobu prowadzenia upraw oraz ich rodzaju.

[Fala 2011, Lewandowska 2011, Szczeklik 2017]

Obraz kliniczny

Ostra postać AZPP rozwija się w ciągu 2-9 h po ekspozycji. Objawy przypominają ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych. Występuje duszność, podwyższona temperatura ciała, dreszcze, ból mięśni i stawów oraz ogólnie złe samopoczucie. W ciężkich przypadkach występują objawy ostrej niewydolności oddechowej. Po eliminacji

narażenia na antygen, w ciągu do kilkunastu tygodni dochodzi do całkowitego wyzdrowienia (bez leczenia). Objawy rozwijające się stopniowo w ciągu od kilku tygodni do miesiący określano dawniej jako postać podostrą. Postać przewlekła, która może przebiegać z dyskretnymi objawami, najczęściej jest rozpoznawana późno. U chorych występuje narastająca duszność wysiłkowa i zwykle suchy kaszel. Niekiedy objawy przypominają przewlekłe zapalenie oskrzeli. W około 30% przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w fazie nieodwracalnego włóknienia płuc.

Włóknienie jest objawem występującym w fazie podostrej i/lub przewlekłej i rozwija się w ciągu miesiący lub lat od początku ekspozycji. Czasami postępuje nawet po ustaniu narażenia na antygen. Postępujące włóknienie może doprowadzić do przewlekłej niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawej komory serca.

[Szczeklik 2017]

Rokowanie

W przypadku wczesnego rozpoznania AZPP możliwy jest całkowity powrót do zdrowia. Wraz z czasem trwania narażenia i liczbą przebytych epizodów choroby rokowanie się pogarsza.

Późne rozpoznanie, szczególnie postaci przewlekłej wiąże się z nieodwracalnymi zmianami strukturalnymi w płucach i niewydolnością oddechową (patrz. Obraz kliniczny).

[Szczeklik 2017]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych AZPP jest trzecią pod względem częstości (po sarkoidozie i IPF) chorobą śródmiąższową płuc. Częstość występowania AZPP w Polsce nie jest znana (starsze źródła wskazywały na szacunki od 1,26/1 mln [Fala 2011] do 10/100 tys. [Lewandowska 2011] mieszkańców; najprawdopodobniej są to dane niedoszacowane).

[Fala 2011, Lewandowska 2011, Szczeklik 2017]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 2. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	
Obecna liczba chorych w Polsce	„Obecnie brak dokładnych danych epidemiologicznych w Polsce; Dane z rejestrów krajów europejskich (Belgia, Włochy, Niemcy) 4-15 % wszystkich chorych z chorobami śródmiąższowymi płuc. Szacunkowe dane zakładają, że 0,5 do 3% rolników zachoruje na AZPP. Szacuje się, że choroba rozwija się u ok. 1,6% narażonych na dany alergen w dużym stężeniu.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	”Zachorowalność w Polsce 1,26-1,7 / 100 000, choć niektóre szacunki sugerują 10/100 000 osób”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„U ok. 1/3 chorych rozwija się przewlekłe włóknienie płuc”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Szafranski W. Analiza grupy chorych na śródmiąższowe choroby płuc hospitalizowanych w latach 2000-2009 na oddziale płucnym wojewódzkiego szpitala w Radomiu. <i>Pneumonol Alergol Pol.</i> 2012; 80(6): 523–532. Meleniewska-Maciszewska A, Kuś J, Wesolowski S, et al. Częstość rozpoznawania alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych w Polsce w latach 1990-1994. <i>Pneumonol Alergol Pol.</i> 1997; 65(3-4): 205–210. Rowińska-Zakrzewska E, Bestry I: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. [W:] Szczeklik A. (red.) <i>Choroby Wewnętrzne</i> Kraków 2019; 580-583.”

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających pirfenidon [ChPL Esbriet, EMA]

Refundowane prezentacje (nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg, opakowanie 252 szt., kod EAN: 05902768001181, • Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg, opakowanie 63 szt., kod EAN: 05902768001198, • Esbriet, tabletki powlekane, 801 mg, opakowanie 84 szt., kod EAN: 05902768001211.
Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: L04AX05 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki o działaniu immunosupresyjnym; inne: pirfenidon.
Substancja czynna	pirfenidon
Droga podania	podanie doustne
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Esbriet jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie dla wskazania zarejestrowanego:</u></p> <p>We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (1 602 mg/dobę), - od 15. dnia: trzy kapsułki trzy razy na dobę (2 403 mg/dobę). <p>Zalecana dawka dobowa produktu Esbriet w leczeniu podtrzymującym to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2 403 mg/dobę.</p> <p>Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2 403 mg/dobę.</p> <p>Pacjenci, u których leczenie produktem Esbriet zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania dawki do zalecanej dawki dobowej.</p> <p>W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.</p>
Zakres wskazań objętych refundacją	Zgodnie z programem lekowym B.87 Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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).</p> <p>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-α) i interleukina 1-beta (IL-1β); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.</p> <p>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-β) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).</p>
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2015 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Dotychczas substancja czynna pirfenidon dwukrotnie była przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: 84.1)“:

- w 2016 r. zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne [SRP 44/2016, SRP 45/2016, RP 29/2016];

- w 2013 r. zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne [SRP 121/2013, SRP 122/2013, RP 79/2013].

Szczegóły wydanych opinii zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2016 i 45/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) i Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. W uzasadnieniu wskazano na dostępność danych klinicznych potwierdzających skuteczność pirfenidonu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, w tym spadek FVC oraz poprawę wydolności fizycznej. Uznano, że objęcie finansowaniem ww. leku pozwoli na ograniczenie kosztów dla systemu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Esbriet (pirfenidone) 267 mg kaps. twarda, 63 szt. (1x21 i 1x42) oraz Esbriet (pirfenidone) 267 mg kaps. twarda, 252 szt. (4x63) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”. W uzasadnieniu wskazano na skuteczność leku zarówno w terapii krótko jak i długoterminowej. Lek prowadzi do spowolnienia progresji choroby, ma istotny statystycznie wpływ na ryzyko wystąpienia zgonu i progresji choroby oraz zmniejszenie średniej zmiany otrzymanej w 6-minutowym teście marszu.
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2013 i 122/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) i Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. W uzasadnieniu wskazano na niejednoznaczne wyn ki badań, zwłaszcza w zakresie ryzyka zgonu i przeżycia całkowitego oraz na liczne działania niepożądane. Zaproponowano ponowną ocenę po upływie dwóch lat uwzględniając wyn ki najnowszych badań.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Esbriet (pirfenidone) 267 mg kaps. twarda, 63 szt. (1x21 i 1x42) oraz Esbriet (pirfenidone) 267 mg kaps. twarda, 252 szt. (4x63) w ramach programu lekowego „leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”. W uzasadnieniu wskazano na niejednoznaczne istotne korzyści zdrowotne w ocenianej grupie chorych, zwłaszcza w zakresie ryzyka zgonu i przeżycia całkowitego oraz na liczne działania niepożądane.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Żadne z wytycznych praktyki klinicznej opisanych w rozdz. 6. niniejszego opracowania nie odnosiły się do alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych z postępującym zwłóknieniem. Natomiast, w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc, w tym we wskazaniu AZPP, stosowane są glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, endoksan, mykofenolan mofetylu, a także beta-2 mimetyki (w obturacji oskrzeli) i teofilina. Należy jednak podkreślić fakt, że pirfenidon jest lekiem antyfibrotycznym – mającym na celu zapobieganie bliznowaceni. Ponadto w AWA nr OT.4351.9.2016, w której oceniano pirfenidon we wskazaniu „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”¹ jako komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające.

Ekspert ankietowany przez Agencję, w ramach aktualnie stosowanych technologii, wskazał prednizon, prednizon z azatiopryną, prednizon z mykofenolanem mofetylu oraz przeszczep płuc. Jednocześnie zaznaczył, że „leczenie przeciwfibrotyczne może być cenną opcją leczenia u pacjentów z postępującym zwłóknieniem śródmiąższowym płuc (również poza idiopatycznym zwłóknieniem płuc), jeśli obecnie nie ma innych opcji leczenia”. Natomiast jako grupę pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać ze stosowania pirfenidonu są pacjenci „u których dochodzi do postępującego zwłóknienia płuc bez lub z niewielką reakcją na stosowanie steroidów systemowych.”

W związku z powyższym, z uwagi na rozbieżność celu terapeutycznego, wyżej wymienionych substancji nie uznano za technologie alternatywne.

¹ Aktualnie (Obwieszczenie MZ z dn. 23.11.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego zwłóknienia płuc (ICD-10: J84) refundowany jest również nintedanib, natomiast z uwagi na fakt, iż nie został wskazany w żadnej z wytycznych klinicznych oraz przez ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, nie jest rozpatrywany jako alternatywna technologia kliniczna dla pirfenidonu we wskazaniu AZPP z postępującym zwłóknieniem.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac zwrócono się z prośbą o opinie do czterech ekspertów. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w niniejszym opracowaniu.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Śladek Kierownik Oddziału Klinicznego Pulmonologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Aktualnie stosowane technologie medyczne	- prednizon (aktualnie stosowany u 90% pacjentów) - prednizon+azatiopryna (aktualnie stosowany u kilku % pacjentów) - prednizon+mykofenolan mofetylu (aktualnie stosowany u kilku % pacjentów) - przeszczep płuc (aktualnie rzadko stosowany)
Technologia najtańsza	- prednizon
Technologia najskuteczniejsza	- prednizon

W odniesieniu do problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspert wskazał, iż „obecnie stosowane leczenie nie zawsze jest skuteczne. Często dochodzi do progresji mimo leczenia lub do spowolnienia progresji konieczne jest przewlekłe stosowanie steroidów systemowych – czasem z dodatkowym leczeniem immunosupresyjnym, co związane jest z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W Agencji w dniu 12.11.2019 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP), (www.ptchp.org);
- European Respiratory Society (ERS), (www.ers-education.org/guidelines.aspx),
- American Thoracic Society (ATS), (www.thoracic.org/statements/)
- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.guidance.nice.org.uk/CG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net/);
- Trip (www.tripdatabase.com).

Wykorzystano słowa kluczowe: alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc / extrinsic allergic alveolitis / hypersensitivity pneumonitis. Wytycznych klinicznych poszukiwano również w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego opisanego w rozdz. 7. niniejszego opracowania. Łącznie odnaleziono 4 publikacje, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk 2011 (Polska)</p>	<p><u>Opracowanie dotyczy śródmiąższowych chorób płuc, poniżej opisano zalecenia dotyczące zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (u dorosłych).</u></p> <p>Leczenie powinno być dobrane indywidualnie.</p> <p>W przebiegu ostrym i postępującym stosuje się glikokortykosteroidy doustnie – prednizon w dawce 40-60 mg na dobę (pod kontrolą czynności płuc stopniowo zmniejsza się dawkę). Brak poprawy po leczeniu steroidami jest wskazaniem do ich odstawienia.</p> <p>W obturacji oskrzeli podaje się beta-2 mimetyki (SABA/LABA).</p> <p>W niewydolności oddechowej konieczna jest suplementacja tlenem.</p> <p>Sporadycznie stosuje się leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, endoksan, mykofenolan mofetylu), jednak brak jest dowodów naukowych na ich skuteczność.</p> <p>Nie jest określona rola leczenia antybakteryjnego lub przeciwgrzybiczego w AZPP wywołanych ekspozycją na takie antygeny, jak prątki atypowe czy grzyby.</p> <p><i>Nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>European Lung Foundation 2011 (Europa)</p>	<p><u>Opracowanie dotyczy śródmiąższowych chorób płuc (w tym alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych).</u></p> <p>W leczeniu śródmiąższowej choroby płuc stosuje się leki przeciwzapalne (np. sterydy) i leki zapobiegające bliznowaceniowi. Wskazano, że najprawdopodobniej są one najbardziej skuteczne w przypadku sarkoidozy, zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i niektórych rzadkich śródmiąższowych chorób płuc.</p> <p>Na późniejszym etapie przebiegu choroby wskazano terapię tlenową i rehabilitację oddechową.</p> <p>Zdarza się, że pomimo prowadzonego leczenia następuje progresja choroby, efektem czego konieczna może być transplantacja płuc.</p> <p><i>Nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Irish Thoracic Society 2008 (Wielka Brytania, Australia, Nowa Zelandia, Irlandia)</p>	<p><u>Opracowanie dotyczy śródmiąższowych chorób płuc, poniżej opisano zalecenia dotyczące zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.</u></p> <p>Najważniejszym elementem w postępowaniu z AZPP jest usunięcie źródła antygeny (C). Kortykosteroidy mogą być skuteczne w leczeniu ciężkiej postaci lub choroby postępującej (C).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: 1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu (RoB); 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z niskim RoB; 1- – metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z wysokim RoB; 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu/niejasności; 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu/niejasności; 2- – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu; 3 – badania nieanalityczne (opisy i serie przypadków); 4 – opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniony jako 1++ odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej lub dowody ocenione na 1+ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; B: dowody ocenione na 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 1++ lub 1+; C: dowody ocenione na 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++; D: dowody z poziomu 3 lub 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+.</i></p> <p><i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality 2013 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Opracowanie dotyczy śródmiąższowych chorób płuc, poniżej opisano zalecenia ogólne oraz dotyczące zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.</u></p> <p>W pierwszej kolejności należy usunąć źródła antygenów. W leczeniu stosowane są kortykosteroidy lub inne leki immunologiczne.</p> <p>W ramach ogólnych zaleceń wskazuje się na podawanie tlenu czy szczepienia (przeciw pneumokokom, przeciw grypie) oraz zastosowanie teofiliny a w końcowych stadiach choroby opioidy (w celu kontrolowania uczucia duszności lub przewlekłego kaszlu, które nie podlegają innym formom leczenia).</p> <p>Leczenie AZPP polega głównie na usunięciu źródła antygeny, a następnie wprowadzeniu kortykosteroidów. Nie wszyscy pacjenci z ostrą postacią AZPP wymagają leczenia steroidami, ale również nie wszyscy pacjenci z postacią przewlekłą odpowiadają na ten rodzaj leczenia.</p> <p><i>Nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Work Loss Data Institute.</i></p>

Żadne z wytycznych klinicznych nie odnosiły się do AZPP z postępującym zwłóknieniem. Natomiast, w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc, w tym alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych wszystkie wytyczne w pierwszej kolejności wskazywały na usunięcie źródła antygeny oraz na zastosowanie glikokortykosteroidów w AZPP. W zaleceniach polskich i amerykańskich wskazano również na leczenie immunosupresyjne (w tym: azatioprynę, endoksan czy mykofenolan mofetylu). W bardziej zaawansowanej chorobie jednogłośnie zaleca się terapię tlenową. Ponadto, pojedyncze wytyczne wskazują również na zastosowanie rehabilitacji oddechowej, szczepienia, zastosowanie teofiliny czy opioidy (w końcowych stadiach choroby), natomiast w obturacji oskrzeli - beta-2 mimetyki (SABA/LABA)².

Leki zapobiegające bliznowaceniu (bez wskazania konkretnej substancji) w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych są zalecane zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2011 r.

² Do beta-2 mimetyków SABA należą m.in. fenoterol i salbutamol, do beta-2 mimetyków LABA, m.in. – salmeterol, formoterol, indakaterol – przyp. analityka Agencji.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających pirfenidon w analizowanym wskazaniu, dnia 12.11.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *pirfenidon/e* oraz nazwę produktu leczniczego *Esbriet*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu³.

³ Zidentyfikowano wyłącznie rekomendacje refundacyjne odnoszące się do leczenia idiopatycznego włóknienia płuc – większość z nich opisano w AWA OT.4351.9.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Esbriet (pirfenidon) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pirfenidonu we wskazaniu wymienionym w zleceniu MZ, tj. alergicznym zapaleniu pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.11.2019 r. Strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria kwalifikacji badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci chorzy na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych z postępującym zwłóknieniem	Populacja inna niż w kryterium włączenia
Interwencja	Pirfenidon (PIR)	Inna niż w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	Inny niż w kryterium włączenia
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowanych interwencji	Inne niż w kryterium włączenia, np.: dotyczące mechanizmów działania leku
Typ badań	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim Wytyczne kliniczne	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: - badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki)

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (jeśli były dostępne). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedną publikację pełnotekstową – **Shibata 2018** (opisującą retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z AZPP) oraz jeden abstrakt konferencyjny – **Buendia-Roldan 2015** (opisujący randomizowane badanie przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłym AZPP).

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Shibata 2018 (publikacja pełnotekstowa) <u>Źródło finansowania:</u> nie podano.	Retrospektywny przegląd i analiza dokumentacji medycznej pacjentów z przewlekłym AZPP (hodowców ptaków), którzy otrzymywali pirfenidon – badanie jednośrodkowe. <u>Czas badania:</u> styczeń 2009 – marzec 2014 (okres objęty analizą) <u>Interwencja:</u> pirfenidon (brak informacji o dawkowaniu) Około 60% pacjentów otrzymało przednio leczenie w postaci kortykosteroidów (średnia dawka: 15,6 mg).	<u>Kryteria włączenia:</u> - kontakt z ptactwem; - przeciwciała i/lub proliferacja limfocytów na antygeny ptactwa; - wystąpienie objawów wskutek prowokacji środowiskowej lub laboratoryjnie kontrolowane wdychanie antygenów (ptactwa) ze zdiagnozowanym zwłóknieniem płuc: o charakterze zairyniowym w badaniu histopatologicznym lub o charakterze plastra miodu w obrazie tomografii komputerowej; - pogorszenie czynności płuc w ciągu roku; - objawy ze strony układu oddechowego związane z AZPP trwające 6 miesięcy. <u>Liczebność populacji</u> N = 23	<u>Punkty końcowe:</u> - pojemność życiowa płuc (VC), - zdarzenia niepożądane.

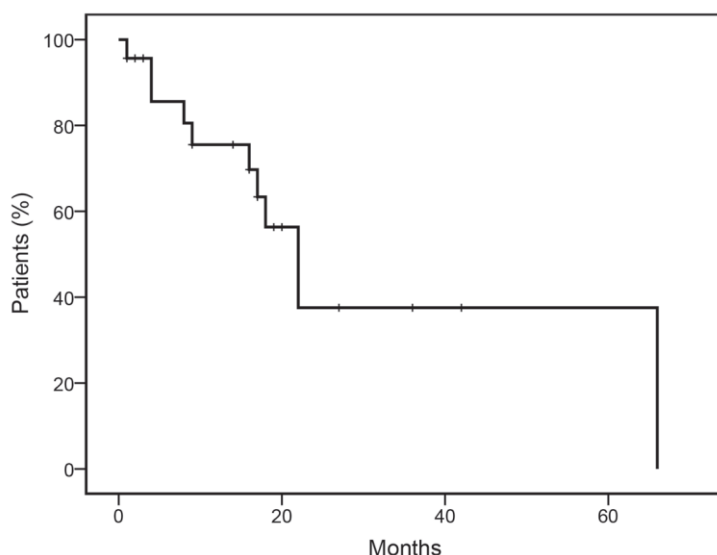
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Buendia-Roldan 2015 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> brak.	Randomizowane jednośrodkowe (Meksyk) badanie porównujące skuteczność pirfenidonu dodanego do standardowej terapii z terapią standardową w leczeniu przewlekłej AZPP. <u>Czas badania:</u> co 12 tygodni przez rok przeprowadzano badania czynnościowe układu oddechowego <u>Interwencje:</u> - azatiopryna + prednizon + pirfenidon (APPir); - azatiopryna + prednizon (AP). Pirfenidon podawano w dawce 1 500 mg/dzień. Brak informacji o dawkowaniu azatiopryny i prednizonu. Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymywali dotychczas azatioprynę z prednizonem przez około 2 lata, bez poprawy.	<u>Kryteria włączenia (nie opisano szczegółowo):</u> - zdiagnozowane przewlekłe AZPP. <u>Liczebność populacji N = 29:</u> - AP N = 15 - APPir N = 14	<u>Punkty końcowe (na podstawie wyników):</u> - natężona pojemność życiowa (FVC), - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1), - test 6-minutowego chodu bez zmiany w saturacji (6MWT).

7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

Shibata 2018

Dziewięciu pacjentów (39%) przerwało terapię przed upłynięciem 12 miesiąca leczenia (4 z nich wymagało hospitalizacji, 5 zmarło z powodu progresji choroby). 14 pacjentów kontynuowało terapię ponad 12 miesięcy.



Ryc. 1 Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego [Shibata 2018]

Tabela 9. Wyniki skuteczności z badania Shibata 2018

Punkt końcowy / liczebność grupy	Czas leczenia, miesiące (mediana)	PIR miesiące (mediana)
Czas przeżycia od włączenia leczenia / N=23	16	22

N – liczebność badanej grupy, PIR - pirfenidon

Tabela 10. Wyniki skuteczności z badania Shibata 2018

Punkt końcowy / liczebność grupy	Czas leczenia, miesiące (mediana)	PIR ml, średnia (+/- SEM)			p-value	
		6 mies. przed rozpoczęciem terapii	6 mies. po rozpoczęciu terapii	12 mies. po rozpoczęciu terapii		
Zmiana w VC	N=12 ^A N=4 ^A	6 12	-292 (77,8)	-152 (56,1)	-80.0. (42.0)	0,047

^A – testy czynnościowe układu oddechowego mogły być ocenione jedynie u 12 pacjentów po 6 miesiącach i u 4 pacjentów po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii

N – liczebność badanej grupy, VC - pojemność życiowa, PIR - pirfenidon, SEM – błąd standardowy

Buendia-Roldan 2015

Tabela 11. Wyniki skuteczności z badania Buendia-Roldan 2015

Punkt końcowy	APPir N=14			AP N=15		
	baseline	9 mies.	p	baseline	9 mies.	p-value
	średnia (+/- SEM)			średnia (+/- SEM)		
FVC (ml)	1,64 (0,9)	1,69 (0,86)	0,62	1,41 (0,5)	1,28 (0,47)	<0,06
FEV1 (ml)	1,38 (0,72)	1,38 (0,64)	<0,8	1,8 (0,4)	1,04 (0,53)	<0,04
6MWT (m)	357 (163)	416 (142)	bd	372 (121)	383 (149)	bd

APPir – schemat azatiopryna + prednizon + pirfenidon, AP – schemat azatiopryna + prednizon, N – liczebność badanej grupy, FVC – natężona pojemność życiowa, FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, 6MWT – test 6-minutowego chodu, SEM – błąd standardowy.

Bezpieczeństwo

Shibata 2018

U 5 (21,7%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane; zaobserwowano: anoreksję, nudności, ból w klatce piersiowej, uszkodzenie wątroby i zgagę. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Żaden z 23 pacjentów nie prezentował oznak wrażliwości na światło w czasie trwania leczenia.

Buendia-Roldan 2015

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych schematów.

7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Esbriet

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: jadłowstręt, ból głowy, niestrawność, nudności, biegunka, skórna reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka, zmęczenie.

W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu raportowano: agranulocytozę (rzadko, tj. u $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów), obrzęk naczynioruchowy (niezbyt często, tj. u $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjentów) oraz anafilaksję (częstość nieznana).⁴

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane najczęściej zgłaszane podczas badań klinicznych, w których produkt Esbriet (stosowany w dawce 2 403 mg/dobę) porównywano z placebo (PLC).

Tabela 12. Porównanie najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów leczonych PIR vs PLC

Działanie niepożądane	PIR (%)	PLC (%)
nudności	32,4	12,2
wysypka	26,2	7,7

⁴ Ostatnia zmiana w ChPL z dnia 15.11.2019 r.

Działanie niepożądane	PIR (%)	PLC (%)
biegunka	18,8	14,4
zmęczenie	18,5	10,4
niestrawność	16,1	5,0
jadłowstręt	11,4	3,5
ból głowy	10,1	7,7
reakcja nadwrażliwości na światło	9,3	1,1

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pirfenidonu, przeprowadzono wyszukiwanie (13.11.2019 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA).

W ramach w/w wyszukiwania nie zidentyfikowano komunikatów i informacji, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej (na dzień 13.11.2019 r.) ChPL Esbriet.

7.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak opublikowanych dowodów wysokiej jakości oceniających skuteczność pirfenidonu w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płuc z postępującym włóknieniem. Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny w swojej opinii również podkreślił „brak dużych randomizowanych badań potwierdzających skuteczność w/w leku w AZPP”.

Wyniki jedynego odnalezionego badania randomizowanego (Buendia-Roldan 2015) zostały opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Natomiast, w toku prac nad raportem nie zidentyfikowano publikacji mogących stanowić aktualizację tych wyników. W związku z powyższym niemożliwe było również przeprowadzenie całkowitej oceny ryzyka występowania błędu systematycznego. Stanowi to istotne ograniczenie dla wnioskowania na podstawie przedstawionych w niniejszym rozdziale danych.

Ograniczenie stanowi również retrospektywny charakter drugiego z włączonych badań (Shibata 2018).

Punkty końcowe oceniane w badaniach były zgodne z punktami końcowymi, które ekspert ankietowany przez Agencję wskazał jako istotne klinicznie („zmiany w badaniach czynnościowych płuc (FEV1, FVC, TLC, TLcoSBc), test 6-ciominutowego marszu, zmiany w HRCT klatki piersiowej”).

Poza opisanymi publikacjami, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono abstrakty opisujące metodologię m.in. badania RCT porównującego pirfenidon z placebo w grupie chorych z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, u których występuje włóknienie. Szacowana data jego zakończenia to grudzień 2019 roku. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych opublikowanych danych cząstkowych z ww. badania. [ClinicalTrials.gov: NCT02958917]

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ substancja czynna pirfenidon objęta jest refundacją w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1).

Charakterystykę cenową refundowanych produktów leczniczych zawierających pirfenidon przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Refundacja produktów leczniczych zawierających pirfenidon

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg	252 szt.	05902768001181	9 288,00	9 752,40	9 752,40	bezpłatny ⁵	0,00 ⁴
	63 szt.	05902768001198	2 322,00	2 438,10	2 438,10	bezpłatny ⁴	0,00 ⁴
Esbriet, tabletki powlekane, 801 mg	84 szt.	05902768001211	9 288,00	9 752,40	9 752,40	bezpłatny ⁴	0,00 ⁴

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W ramach AWA nr OT.4351.9.2016 wnioskodawca przedstawił proponowaną cenę zbytu netto oraz RSS. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Proponowana cena zbytu netto z AWA OT.4351.9.2016

Nazwa, postać i dawka leku	Opak. ⁶	bez RSS	z RSS
Esbriet, tabletki powlekane, 267 mg	252 szt.	██████	██████
	63 szt.	██████	██████

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Ekspert ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sładek) wskazał, że zachorowalność na alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem w Polsce wynosi: „1,26-1,7 / 100 000, choć niektóre szacunki sugerują 10/100 000 osób”, a „u ok. 1/3 chorych rozwija się przewlekłe włóknienie płuc”.

W związku z powyższym i odnalezionymi danymi literaturowymi w celu oszacowania przybliżonej liczebności populacji wykorzystano:

- liczbę ludności Polski przyjętą zgodnie z danymi GUS (dane na 31.12.2018 r.) na poziomie 38 411 000 [Rocznik Demograficzny 2019];
- częstość występowania AZPP przyjętą na podstawie opinii eksperta oraz odnalezionych danych literaturowych (rozdz. 3.1. niniejszego opracowania): od 1,26/1 mln do 10/100 tys. mieszkańców;
- odsetek rozpoznań AZPP w fazie włóknienia płuc przyjętą na podstawie opinii eksperta oraz odnalezionych danych literaturowych (rozdz. 3.1. niniejszego opracowania): ~30%.

Brak jest danych, jaki odsetek pacjentów mógłby korzystać z terapii pirfenidonem, z tego względu oszacowano maksymalne wydatki zakładające, że cała populacji docelowa otrzymałaby wnioskowaną terapię. Na podstawie powyższych informacji przyjęto, że liczba pacjentów wyniesie od 14 do 1 152.

Należy jednak podkreślić, że oszacowania te są obarczone wysoką niepewnością, w związku z brakiem aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących zarówno samego AZPP jak i występowania włóknienia płuc w związku z tą chorobą.

⁵ Lek dostępny wyłącznie w ramach programu lekowego.

⁶ W AWA OT.4351.9.2016 nie uwzględniano opakowania 84 szt.

W obliczeniach przyjęto dawkowanie pirfenidonu na poziomie 1 500 mg/dziennie (dawkowanie przyjęte w badaniu Buendia-Roldan 2015).⁷

Do oszacowań przyjęto koszty za 1 tabletkę, a ceny w poszczególnych wariantach przyjęto na podstawie:

- aktualnego Obwieszczenia MZ;
- AWA OT.4351.9.2016 Esbriet (pirfenidon) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1);
- danych sprzedażowych za okres od września 2018 r. do marca 2019 r. [IkarPro]

Przybliżone koszty przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Przybliżone koszty refundacji produktów leczniczych zawierających pirfenidon: oszacowania Agencji

Liczba pacjentów	Ceny przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ ^A		Ceny przyjęte na podstawie AWA OT.4351.9.2016 ^B		Ceny obliczone na podstawie danych sprzedażowych (za 09/2018-03/2019)		
	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	bez RSS [PLN]	z RSS [PLN]	opak. 84 szt., 801 mg	opak. 63 szt., 267 mg	opak. 252 szt., 267 mg
					[PLN]		
Koszty terapii miesięcznej ^C							
1	6 298,15	6 613,06	██████	██████	4 313,84	4 287,09	4 463,89
14	88 174,16	92 582,87	██████	██████	60 393,80	60 019,29	62 494,45
1152	7 225 473,52	7 618 247,19	██████	██████	4 969 547,06	4 938 730,09	5 142 400,18
Koszty terapii rocznej ^C							
1	75 557,85	79 356,74	██████	██████	51 766,12	51 445,11	53 566,67
14	1 058 089,89	1 110 994,38	██████	██████	724 725,61	720 231,47	749 933,36
1152	87 065 682,18	91 418 966,29	██████	██████	59 634 564,71	59 264 761,05	61 708 802,15

^A oszacowania kosztów według danych z Obwieszczenia MZ dla każdego z opakowań produktu Esbriet, tj. zawierających 84 szt. (801 mg), 63 szt. (267 mg) i 252 szt. (267 mg) były takie same;

^B oszacowania kosztów według danych z AWA OT.4351.9.2016 dla każdego z opakowań produktu Esbriet, tj. zawierających 63 szt. (267 mg) i 252 szt. (267 mg) były ████████

^C jako miesiąc przyjęto 30,4 dnia; jako rok – 365 dni.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii 1 pacjenta pirfenidonem może wynieść 4,3-6,6 tys. PLN, a populacji docelowej od 60,0 tys. (dane sprzedażowe) do 7,6 mln PLN (dane z Obwieszczenia MZ).

W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej może wynieść od 720,2 tys. (dane sprzedażowe) do 91,4 mln PLN (dane z Obwieszczenia MZ).

⁷ Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, że „obecnie brak danych co do dawkowania pirfenidonu w AZPP, niemniej wydaje się, że schemat stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc mógłby znaleźć zastosowanie również w tej postaci włóknienia” oraz podał schemat dawkowania zgodny z zapisami ChPL.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 29 października 2019 r. znak PLR.4604.1196.2019.RB (data wpływu do AOTMiT 30.10.2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- pirfenidon

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc z postępującym zwłóknieniem.

Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płuc (AZPP) to grupa chorób układu oddechowego charakteryzująca się zapaleniem pęcherzyków płucnych, końcowych odcinków dróg oddechowych i utkania śródmiąższowego płuc z możliwością wytworzenia ziarnin i włóknienia.

AZPP jest trzecią pod względem częstości (po sarkoidozie i IPF) chorobą śródmiąższową płuc. Częstość występowania AZPP w Polsce nie jest znana (starsze źródła wskazywały na szacunki od 1,26/1 mln do 10/100 tys. mieszkańców; najprawdopodobniej są to dane niedoszacowane).

Pomiędzy poszczególnymi krajami występują różnice w częstości AZPP. Wynikają one z różnic klimatycznych, sposobu prowadzenia upraw oraz ich rodzaju.

Postać przewlekła, która może przebiegać z dyskretnymi objawami, najczęściej jest rozpoznawana późno. U chorych występuje narastająca duszność wysiłkowa i zwykle suchy kaszel. Niekiedy objawy przypominają przewlekłe zapalenie oskrzeli. W około 30% przypadków choroba zostaje rozpoznana dopiero w fazie nieodwracalnego włóknienia płuc.

Włóknienie jest objawem występującym w fazie podostrej i/lub przewlekłej i rozwija się w ciągu miesięcy lub lat od początku ekspozycji. Czasami postępuje nawet po ustaniu narażenia na antygen. Postępujące włóknienie może doprowadzić do przewlekłej niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawej komory serca.

W przypadku wczesnego rozpoznania AZPP możliwy jest całkowity powrót do zdrowia. Wraz z czasem trwania narażenia i liczbą przebytych epizodów choroby rokowanie się pogarsza.

Późne rozpoznanie, szczególnie postaci przewlekłej, wiąże się z nieodwracalnymi zmianami strukturalnymi w płucach i niewydolnością oddechową.

Alternatywne technologie medyczne

Brak alternatywnej technologii medycznej w rozpoznaniu AZPP z postępującym zwłóknieniem płuc.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badania Shibata 2018 (retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z AZPP) oraz Buendia-Roldan 2015 (randomizowane badanie przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłym AZPP).

W badaniu Shibata 2018 terapię przed upływem 12 miesiąca leczenia przerwało 9 z 23 pacjentów (39%, 4 z nich wymagało hospitalizacji, 5 zmarło z powodu progresji choroby). 14 pacjentów kontynuowało terapię ponad 12 miesięcy. Mediana czasu przeżycia od momentu włączenia leczenia wyniosła 22 miesiące. Terapia pirfenidonom była związana z redukcją spadku pojemności życiowej ($p=0,047$). Średnia zmiana w VC 6 mies. po rozpoczęciu terapii PIR wyniosła -152 ml (+/-56,1), w porównaniu do wyniku z 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii: -292 ml (+/-77,8). U 5 (21,7%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane; zaobserwowano: anoreksję, nudności, ból w klatce piersiowej, uszkodzenie wątroby i zgagę. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Buendia-Roldan 2015 wskazano, że w ciągu 9 miesięcy w grupie przyjmującej pirfenidon (w schemacie z azatiopryną i prednizonem) nastąpiła stabilizacja, natomiast w grupie przyjmującej azatioprynę z prednizonem nastąpił spadek w wartościach FVC i FEV1. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych schematów.

Poza opisanymi publikacjami, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono abstrakty opisujące metodologię m.in. badania RCT porównującego pirfenidon z placebo w grupie chorych z alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, u których występuje włóknienie. Szacowana data jego zakończenia to grudzień 2019 roku. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych opublikowanych danych cząstkowych z ww. badania.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: jadłowstręt, ból głowy, niestrawność, nudności, biegunka, skórna reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka, zmęczenie.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach prac nad raportem odnaleziono cztery dokumenty wytycznych praktyki klinicznej (w tym wytyczne polskie i europejskie).

Żadne z wytycznych klinicznych nie odnosiły się do AZPP z postępującym zwłóknieniem. Natomiast, w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc, w tym alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych wszystkie wytyczne w pierwszej kolejności wskazywały na usunięcie źródła antygeny oraz na zastosowanie glikokortykosteroidów w AZPP. W zaleceniach polskich i amerykańskich wskazano również na leczenie immunosupresyjne (w tym: azatioprynę, endoksan czy mykofenolan mofetylu). W bardziej zaawansowanej chorobie jednogłośnie zaleca się terapię tlenową. Ponadto pojedyncze wytyczne wskazują również na zastosowanie rehabilitacji oddechowej, szczepienia, zastosowanie teofiliny czy opioidy (w końcowych stadiach choroby), natomiast w obturacji oskrzeli - beta-2 mimetyki (SABA/LABA).

Leki zapobiegające bliznowaceni (bez wskazania konkretnej substancji) w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych są zalecane zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2011 r.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla finansowania leków zawierających pirfenidon w ocenianym wskazaniu.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Produktem leczniczym zawierającym substancję leczniczą pirfenidon jest produkt Esbriet (w trzech prezentacjach: opak. 252 szt. (267 mg), opak. 63 szt. (267 mg) oraz opakowanie 84 szt. (801 mg)), który dostępny jest w Polsce w ramach programu lekowego, zał. B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1) Obwieszczenia MZ.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii 1 pacjenta pirfenidonem może wynieść 4,3-6,6 tys. PLN, a populacji docelowej od 60,0 tys. (dane sprzedażowe) do 7,6 mln PLN (dane z Obwieszczenia MZ).

W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej może wynieść od 720,2 tys. (dane sprzedażowe) do 91,4 mln PLN (dane z Obwieszczenia MZ).

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac zwrócono się z prośbą o opinie do czterech ekspertów. Otrzymano jedną odpowiedź. Ekspert ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sładek), w ramach aktualnie stosowanych technologii, wskazał prednizon, prednizon z azatiopryną, prednizon z mykofenolanem mofetylu oraz przeszczep płuc. Jednocześnie zaznaczył, że „leczenie przeciwfibrotyczne może być cenną opcją leczenia u pacjentów z postępującym włóknieniem śródmiąższowym płuc (również poza idiopatycznym włóknieniem płuc), jeśli obecnie nie ma innych opcji leczenia”. Natomiast jako grupę pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać ze stosowania pirfenidonu są pacjenci „u których dochodzi do postępującego włóknienia płuc bez lub z niewielką reakcją na stosowanie steroidów systemowych.” Ponadto, w odniesieniu do problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspert wskazał, iż „obecnie stosowane leczenie nie zawsze jest skuteczne. Często dochodzi do progresji mimo leczenia lub do spowolnienia progresji konieczne jest przewlekłe stosowanie steroidów systemowych – czasem z dodatkowym leczeniem immunosupresyjnym, co związane jest z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań.”

10. Źródła

Analiza kliniczna	
Buendia-Roldan 2015	Buendia-Roldan I, et al., Pirfenidone shows some beneficial effect in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis, <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 191; 2015: A4394.
Shibata 2018	Shibata S, et al., Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience, <i>Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis</i> 2018; 35: 139-142.
Wytyczne kliniczne	
BTS 2008	Bradley B, et al., Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society, <i>Thorax.</i> 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58.
ELF 2011	European Lung White Book, 2011 https://www.europeanlung.org/pl/choroby-p%C5%82uc-i-informacje/choroby-p%C5%82uc/%C5%9Br%C3%B3dmi%C4%85%C5%BCszowa-choroba-p%C5%82uc (dostęp: 20.11.2019)
KChUO 2011	Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, Choroby śródmiąższowe płuc, Skala problemu – trudności diagnostyczne, 2011, http://www.kompat.pan.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=119:stanowisko-komisji-chorob-ukadu-oddechowego-komitetu-patofizjologii-klinicznej-pan-choroby-rodmieszowe&catid=35&Itemid=49&lang=pl (dostęp: 20.11.2019)
NGC 2013	National Guideline Clearinghouse, Guideline Summary NGC-10119, Interstitial lung disease. In: <i>Pulmonary (acute & chronic)</i> , Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29.
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4351.9.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Esbriet (pirfenidon) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1), analiza weryfikacyjna, nr OT.4351.9.2016, data ukończenia: 6 maja 2016 r.
ChPL Esbriet	Charakterystyka produktu leczniczego Esbriet
ClinicalTrials.gov: NCT02958917	Study of Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis, NCT02958917, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02958917 (dostęp: 20.11.2019)
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet (dostęp: 20.11.2019)
Fala 2011	Fala AM (red.), <i>Alergia, choroby alergiczne, astma</i> , tom II, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2011, 585-587.
IkarPro	https://ikarpro.pl/pl/#/
Lewandowska 2011	Lewandowska K, Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, <i>Postępy Nauk Medycznych</i> , t. XXIV, nr 4, 2011
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88)
Wielka Interna: Pulmonologia	Antczak A (red.), <i>Wielka Interna: Pulmonologia</i> , część II, <i>Medical Tribune Polska</i> 2010, 436-439.
Rocznik Demograficzny 2019	Główny Urząd Statystyczny, <i>Rocznik Demograficzny 2019</i> , Warszawa, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html (dostęp: 20.11.2019)
RP 29/2016	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2016 z dnia 16 maja 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esbriet (pirfenidone), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., Esbriet (pirfenidone), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”.
RP 79/2013	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. 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) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”.
SRP 44/2016	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2016 z dnia 16 maja 2016 r. w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 5902768001112, we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc.
SRP 45/2016	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 45/2016 z dnia 16 maja 2016 r. w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 5902768001129 we wskazaniu: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc.
SRP 121/2013	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 8881661, opakowanie 63 szt. w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”.
SRP 122/2013	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 8881661, opakowanie 252 szt. w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”.
Szczelk 2017	Gajewski P (red.), <i>Interna Szczelka</i> 2017, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2017; 756-759.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data wyszukiwania: 05.11.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#16	Search (((("Alveolitis, Extrinsic Allergic"[Mesh]) OR (((((Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Extrinsic[Title/Abstract]) OR Allergic[Title/Abstract])) AND (((Pneumonitis[Title/Abstract]) OR Pneumonitides[Title/Abstract]) OR Alveolitis[Title/Abstract]) OR Alveolitides[Title/Abstract]))) AND ((((((pirfenidon*[Title/Abstract]) OR (((Esbriet[Title/Abstract]) OR Deskar[Title/Abstract]) OR amr 69[Title/Abstract]) OR amr69[Title/Abstract])) OR Pirfenidonum[Title/Abstract]) OR Pirespa[Title/Abstract])) OR "pirfenidone" [Supplementary Concept])	12
#15	Search ("Alveolitis, Extrinsic Allergic"[Mesh]) OR (((((Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Extrinsic[Title/Abstract]) OR Allergic[Title/Abstract])) AND (((Pneumonitis[Title/Abstract]) OR Pneumonitides[Title/Abstract]) OR Alveolitis[Title/Abstract]) OR Alveolitides[Title/Abstract]))	5552
#14	Search (((((Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Extrinsic[Title/Abstract]) OR Allergic[Title/Abstract])) AND (((Pneumonitis[Title/Abstract]) OR Pneumonitides[Title/Abstract]) OR Alveolitis[Title/Abstract]) OR Alveolitides[Title/Abstract]))	3602
#13	Search ((Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Extrinsic[Title/Abstract]) OR Allergic[Title/Abstract]	195763
#12	Search (((Pneumonitis[Title/Abstract]) OR Pneumonitides[Title/Abstract]) OR Alveolitis[Title/Abstract]) OR Alveolitides[Title/Abstract]	16936
#11	Search "Alveolitis, Extrinsic Allergic"[Mesh]	4189
#9	Search ((((((pirfenidon*[Title/Abstract]) OR (((Esbriet[Title/Abstract]) OR Deskar[Title/Abstract]) OR amr 69[Title/Abstract]) OR amr69[Title/Abstract])) OR Pirfenidonum[Title/Abstract]) OR Pirespa[Title/Abstract])) OR "pirfenidone" [Supplementary Concept]	1214
#8	Search (((pirfenidon*[Title/Abstract]) OR (((Esbriet[Title/Abstract]) OR Deskar[Title/Abstract]) OR amr 69[Title/Abstract]) OR amr69[Title/Abstract])) OR Pirfenidonum[Title/Abstract]) OR Pirespa[Title/Abstract]	1109
#7	Search Pirespa[Title/Abstract]	1
#6	Search Pirfenidonum[Title/Abstract]	0
#5	Search (((Esbriet[Title/Abstract]) OR Deskar[Title/Abstract]) OR amr 69[Title/Abstract]) OR amr69[Title/Abstract]	104
#4	Search pirfenidon*[Title/Abstract]	1022
#3	Search "pirfenidone" [Supplementary Concept]	705

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – data wyszukiwania: 05.11..2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
#1	(pirfenidon*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	312
#2	(Esbriet):ti,ab,kw OR (Deskar):ti,ab,kw OR (Pirespa):ti,ab,kw OR (Pirfenidonum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#3	#1 OR #2	312
#4	MeSH descriptor: [Alveolitis, Extrinsic Allergic] explode all trees	25
#5	(Pneumonitis):ti,ab,kw OR (Pneumonitides):ti,ab,kw OR (Alveolitis):ti,ab,kw OR (Alveolitides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1935
#6	(Hypersensitivity):ti,ab,kw OR (Extrinsic):ti,ab,kw OR (Allergic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24791
#7	#5 AND #6	104
#8	#7 OR #4	113
#9	#8 AND #3	9

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 05.11.2019 r.

Numer	Kwerendy	Wyniki
1	exp pirfenidone/	3135
2	"pirfenidon*".ab,kw,ti.	1982
3	Esbriet.ab,kw,ti.	29
4	Deskar.ab,kw,ti.	5
5	Pirespa.ab,kw,ti.	8
6	Pirfenidonum.ab,kw,ti.	0
7	amr69.ab,kw,ti.	0
8	amr 69.ab,kw,ti.	0
9	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1982
10	1 or 9	3268
11	exp allergic pneumonitis/	8841
12	Pneumonitis.ab,kw,ti.	19180
13	Pneumonitides.ab,kw,ti.	13
14	Alveolitis.ab,kw,ti.	4152
15	Alveolitides.ab,kw,ti.	9
16	12 or 13 or 14 or 15	22558
17	Hypersensitivity.ab,kw,ti.	68088
18	Extrinsic.ab,kw,ti.	35219
19	Allergic.ab,kw,ti.	141627
20	17 or 18 or 19	233067
21	16 and 20	4560
22	11 or 21	9872
23	10 and 22	93

11.2. Diagram metodologii włączenia badań dotyczących pirfenidonu w AZPP z postępującym zwłóknieniem

