



Rekomendacja 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 J 84.1)"

Prezes Agencji nie rekomenduje 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)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

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 wieloośrodkowe badania porównujące pirfenidon z placebo w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc, a ich wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) oraz Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) z kategorią dostępności refundacyjnej: w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” i z deklarowanym poziomem odpłatności: bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Proponowana cena zbytu netto, zgodnie z wnioskiem, dla produktu



Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka polegający

Problem zdrowotny

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

Wnioskodawca określa częstość występowania IPF na świecie na 7-13/100 000 kobiet i 14-42/100 000 mężczyzn (w podgrupie >75 roku życia. – 175/100 000 osób obu płci). Brak jest danych o zapadalności i chorobowości w Polsce. Eksperti wskazani przez wnioskodawcę wskazują, że populacja obejmuje łącznie 2 500-3 800 chorych. W procesie oceny analitycznej w Agencji na podstawie dostępnego przeglądu systematycznego stwierdzono, że Europie chorobowość waha się od 1,25/100 000 (w Belgii) do 23/100 000 (w Norwegii), a zapadalność od 0.22/100 000 (w Belgii) do 4,6-7,94/100 000 w zależności od kryteriów (w Wielkiej Brytanii)

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Pirfenidon (zaliczany do leków immunosupresyjnych) zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak TGFβ i PDGF.

Pirfenidon posiada status leku sierociego i jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, zgodnie z ChPL.

Pirfenidon w leczeniu IPF nie jest dopuszczony do obrotu na terenie USA. FDA odrzuciła wniosek rejestracyjny leku oparty na tych samych dowodach, jak w EU, wskazując na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych. Jak wskazują informacje zawarte w rejestrze badań klinicznych USA, obecnie prowadzone jest analogiczne do wcześniejszych badanie III fazy – PIPF-016 (ASCEND), w którym mają być porównane pirfenidon vs placebo u ok. 250 osób na ramię w ciągu 52 tygodni. Wyniki dotyczące I-rzędowego punktu końcowego mają być zebrane i ocenione w lutym 2014 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Skuteczność kliniczna

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

Wyniki w/w badań są następujące:

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

[REDAKTOWANE]

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

- wpływ PIR na spadek dystansu marszu ciągłego (6MWD) nie jest pewny ze względu na niezgodne wyniki badań PIPF-004 i PIPF-006; w badaniu PIPF-004 nie było znamiennej statystycznie różnic między grupami PIR i PLC, natomiast w badaniu PIPF-006 stwierdzono znamienne statystycznie mniejszy spadek 6MWD w grupie PIR w por. do PLC (MD=31,8, CI 3,2–60,4, p=0,009) co znalazło odzwierciedlenie także w kumulacji [REDAKTOWANE]

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

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie pirfenidonu w IPF związane było z występowaniem wielu zdarzeń niepożądanych:

-w badaniach SP2, SP3 i PIPF4+6 notowano znaczny odsetek wycofań z badania ze względu na zdarzenia niepożądane i był on większy w grupie PIR niż PLC (PIP4+6: 51/345 (14,8%) vs 30/347 (8,6%); SP3 15/109 (13,8%) vs 7/107 (6,5%), SP2 11/73 (15,1%) vs 2/36 (5,6%); .

-odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych w badaniach dla grupy PIR vs PLC wynosił: dla PIPF4+6 340/345 (98,6%) vs 339/347 (97,7%), dla SP2 72/73 (98,6%) vs 32/36 (88,9%), dla SP3 109/109 (100,0%) vs 106/107 (99,1%). Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano tylko

w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 i wynosił on w grupie PIR 113/345 (32,8%), a w grupie PLC 109/347 (31,4%).

-najbardziej charakterystycznymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy nadwrażliwości skóry na światło (12-51% w grupie PIR i 0-22% w grupie PLC w badaniach PIPF4+6, SP2 i SP3) oraz wysypka (32% w grupie PIR i 12% w grupie PLC w badaniu PIPF4+6), ale w badaniu PIPF4+6 tylko ok. 1% chorych wycofano z badań z obu tych powodów łącznie.

-drugą grupą bardzo częstych zdarzeń obserwowanych w trakcie badań SP2, SP3 i PIPF4+6 były zaburzenia czynności układu trawiennego (podano zakres średnich odsetków dla grup PIR vs PLC w dostępnych badaniach): nudności (22-36% vs 6-17%), wymioty (14% vs 4%), wzdęcia (10% vs 6%), palenie w śródpiersiu (16% vs 3%), dyskomfort w nadbrzuszu (3-30% vs 0-8%), a także utrata apetytu (9% vs 3%), chudnięcie (8% vs 4%), a nawet anoreksja (u 11-32% chorych z grupy PIR i 3-6% w grupie PLC).

-kolejną grupę często obserwowanych zdarzeń niepożądanych stanowią (podano PIR vs PLC): senność (23% vs 17%), zmęczenie (22% vs 3%), osłabienie (7% vs 4%), bezsenność (10% vs 7%) i zawroty głowy (7-18% vs 1-7%)

-wzrost aktywności GGTP obserwowano (podano PIR vs PLC) w 23-27% vs 8-9%, a AspAT w 6% vs 17%.

W charakterystyce wnioskowanego produktu leczniczego wyliczone są następujące bardzo częste lub częste działania niepożądane: nadwrażliwość na światło i wysypka (reakcje skórne po naświetleniu), zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, senność, zaburzenia smaku, brak apetytu, jadłowstręt, chudnięcie, bóle w śródpiersiu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, wzdęcie, nudności, wymioty, choroba refluksowa, zapalenie żołądka, zaparcie lub biegunka, zaburzenia czynności wątroby ze wzrostem aktywności AlAT i AspAT w surowicy, infekcje dróg oddechowych, kaszel, duszność, infekcje dróg moczowych, bóle mięśni i stawów, uderzenia gorąca.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, zaproponował instrument dzielenia ryzyka polegający na [Redacted text]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii Esbrietem w Polsce w populacji wnioskowanej.

[Redacted text block]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dowodzące wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Niemniej jednak, wpływ technologii na poszczególne punkty końcowe jest niepewny i niemal we wszystkich występuje niezgodność wyników badań PIPF-004 i PIPF-006.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) [REDAKTED]

[REDAKTED]



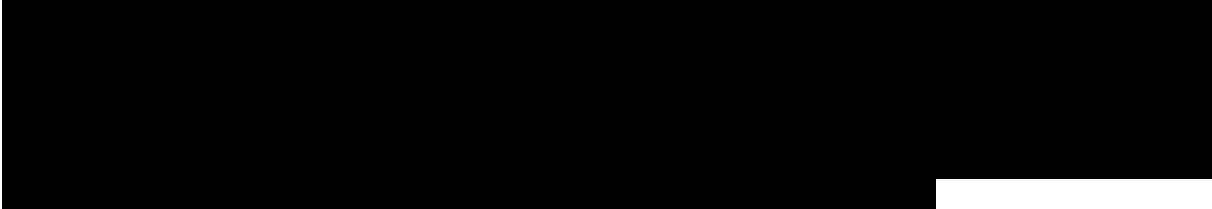



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag odnośnie propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni zaakceptowali proponowane kryteria włączenia do programu. Jeden z ekspertów wyraził obawy „istnienia ryzyka, że IPF będzie nadrozpoznowane, gdyż jego diagnostyka nie jest prosta, wymaga interdyscyplinarnego podejścia, a zwłaszcza wysokiej klasy radiologów i patomorfologów. Szczególnie istotna jest diagnostyka radiologiczna (koniecznych 2-3 wysokiej klasy radiologów), gdyż potwierdzenie histopatologiczne IPF może być dostępne jedynie w 15-25% przypadków”.



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej





Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-17140-2/AD/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku 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 J 84.1)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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)” oraz 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)”.

Piśmiennictwo

1. 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)”.
2. 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)”.

3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-3/2013. 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)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.