



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>BID</b>	dwa razy dziennie
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DLco</b>	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla, wyrażona jako % wartości należnej (Percentage of Predicted Diffusing Capacity for Carbon Monoxide)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa płuc, wyrażona jako % wartości należnej (Percentage of Predicted Forced Vital Capacity)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>IPF</b>	idiopatyczne włóknienie płuc (idiopathic pulmonary fibrosis)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NTB</b>	nintedanib
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PIR</b>	pirfenidon
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SGRQ</b>	St. George's Respiratory Questionnaire
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania leczenia (treatment-emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>TKWR</b>	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UIP</b>	śródmiażdżowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32
4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	47
5.4.	Komentarz Agencji .....	48
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>49</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	55
6.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>61</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>63</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	63
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	64
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>69</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>72</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.03.2016 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2992.2015.5.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112,
  - Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Esbriet 63 szt. –
- Esbriet 252 szt. –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny  
Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

Wnioskodawca  
Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39B,  
02-672 Warszawa, Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.03.2016, znak PLR.4600.2992.2015.5.BR (data wpływu do AOTMiT 16.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112,
- Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129.

Nie stwierdzono niezgodności względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. W związku z powyższym ramach niniejszej AWA oceniano analizy przedłożone wraz z wnioskiem o refundację.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112*</li> <li>• Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129*</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L04AX05
<b>Substancja czynna</b>	pirfenidon (PIR)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem Esbriet powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalista posiadający doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc. We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 9 kaps. na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Od 1. do 7. dnia: 1 kaps. trzy razy na dobę (801 mg/dobę)</li> <li>- Od 8. do 14. dnia: 2 kaps. trzy razy na dobę (1602 mg/dobę)</li> <li>- Od 15. dnia: 3 kaps. trzy razy na dobę (2403 mg/dobę).</li> </ul> <p>Zalecana dawka dobową produktu Esbriet u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to 3 kaps. a 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.</p> <p>Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę. 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>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne.</p> <p>Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach <i>in vitro</i> i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).</p>

\* **Komentarz analityków Agencji:** Opakowanie zawierające 63 kaps. PIR stanowi „opakowanie startowe”, ponieważ zawiera odliczoną liczbę kapsułek potrzebnych do stopniowego zwiększania przyjmowanej dawki PIR w ramach 2 pierwszych tygodni terapii wnioskowanym lekiem. Drugie z wnioskowanych opakowań zawiera zaś liczbę kaps. potrzebnych do prowadzenia miesięcznej terapii PIR (28 dni) zgodnie z zalecanym w ChPL Esbriet dawkowaniem (3 kaps. a 267 mg 3x/dobę, co jest równoznaczne z przyjmowaniem 9 kaps. dziennie).

Oprócz wnioskowanej prezentacji dopuszczony do obrotu jest również – Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 270 szt., kod EAN 3837000141450.

Źródło: ChPL Esbriet (data aktualizacji: 07.10.2015 r.), URPL (<http://www.urpl.gov.pl>)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Nr EU/1/11/667/001, EU/1/11/667/002, 28.02.2011 r., EMA (rejestracja centralna)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Esbriet jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF) u osób dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	TAK: Nr EU/3/04/241 - Sierocy produkt leczniczy dla wskazania: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wnioskodawca zobowiązany jest do dostarczania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania PIR.

Źródło: ChPL Esbriet (data aktualizacji: 07.10.2015 r.), EMA (<http://www.ema.europa.eu>)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Esbriet był już przedmiotem oceny AOTMiT (w 2013 r.) – ówczesny wniosek dotyczył tego samego wskazania, tj.: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)*”.\* Rezultatem oceny było wydanie negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa Agencji z uwagi na brak jednoznacznych dowodów na wpływ PIR m.in. na przeżycie oraz ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych. Jednocześnie wskazano w nich, iż trwały wówczas wieloośrodkowe badania kliniczne dot. zastosowania PIR vs PLC we wnioskowanym wskazaniu, których wyniki powinny zostać uwzględnione w kolejnej ocenie leku Esbriet.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013, nr 122/2013 z dnia 1 lipca 2013</b></p>	<p><b>Esbriet 63 szt.:</b>  <u>Stanowisko:</u>  <i>Rada 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)”.</i>  <u>Uzasadnienie:</u>  <i>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 wieloośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.</i></p> <p><b>Esbriet 252 szt.:</b>  <u>Stanowisko:</u>  <i>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.</i>  <u>Uzasadnienie:</u>  <i>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 wieloośrodkowe 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.</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2013 z dnia 1 lipca 2013</b></p>	<p><u>Rekomendacja:</u>  <i>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)".</i>  <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  <i>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.</i></p>

\* **Komentarz analityków Agencji:** Ówczesny PL różnił się od obecnego niektórymi zapisami dotyczącymi kryteriów kwalifikacji pacjentów (m. in. różną wartością wskaźnika DL<sub>CO</sub>), kryteriów wyłączenia, a także badań przy kwalifikacji do PL i monitorowaniu leczenia (obecny PL nie zawiera m. in. takich badań jak: RTG klatki piersiowej, bronchoskopii, płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz 6-minutowego marszu z oceną wymiany gazowej, natomiast dodatkowo włączono takie badania jak: klirens kreatyniny endogennej, morfologia krwi, pulsoksymetria (opcjonalnie zamiast gazometrii)). Należy zauważyć, iż wartość testu 6-min marszu jest jednym z punktów końcowych załączonych przez wnioskodawcę badań klinicznych do AKL (m.in. CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND)).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esbriet 63 szt. – [REDACTED]</li> <li>• Esbriet 252 szt. – [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego : „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD10 J84.1) ”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

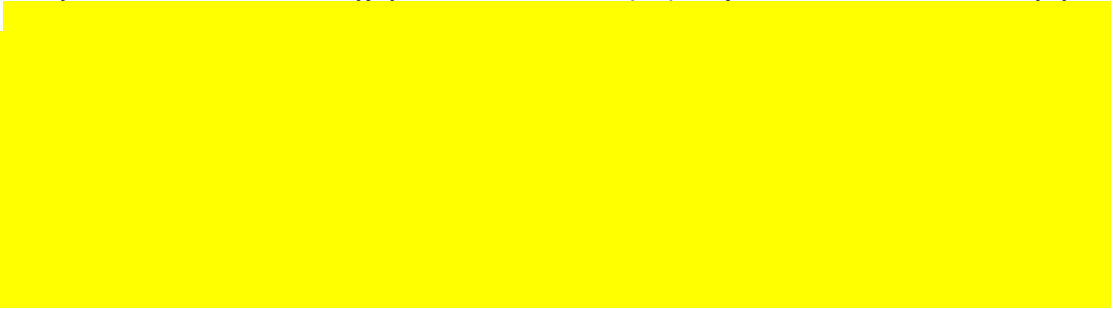
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)
---	--

<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do leczenia pirfenidonem kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>2. Rozpoznanie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości – TKWR; po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc;</li> <li>3. W przypadku, gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, konieczna jest ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuca;</li> <li>4. FVC powyżej 50% wartości należnej;</li> <li>5. DL<sub>CO</sub> powyżej 30%.</li> </ol>
<b>Czas leczenia w programie</b>	Leczenie w programie prowadzone jest do czasu spełnienia przez świadczeniobiorcę którekolwiek kryterium wyłączenia z programu.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresa choroby definiowana jako obniżenie FVC o co najmniej 10% po pierwszych 12 mies. leczenia, a następnie co 6 mies. W każdym przypadku obniżenie FVC o co najmniej 10% należy wykonać dodatkowe kontrolne badanie spirometryczne w odstępie 2-4 tyg. Jeśli wynik badania kontrolnego potwierdza obniżenie FVC o co najmniej 10% należy przerwać leczenie,</li> <li>2. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3. Obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie;</li> <li>4. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy;</li> <li>5. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby;</li> <li>6. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii;</li> <li>7. Ciąża i karmienie piersią;</li> <li>8. Inne ciężkie i źle rokujące choroby np. aktywna choroba nowotworowa, ciężka niewydolność serca;</li> <li>9. Brak zgody na leczenie.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	Sposób dawkowania pirfenidonu oraz ewentualne przerwanie leczenia prowadzone jest zgodnie z CHPL.
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spirometria;</li> <li>2. Oznaczenie pojemności dyfuzyjnej CO (DL<sub>CO</sub>)</li> <li>3. TKWR klatki piersiowej (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości);</li> <li>4. Chirurgiczna biopsja płuc z oceną (badanie nieobligatoryjne);</li> <li>5. Gazometria krwi lub pulsoksymetria;</li> <li>6. Aktywność ALAT i ASPAT, bilirubina w surowicy, wskaźnik protrombinowy;</li> <li>7. Klirens kreatyniny endogennej;</li> <li>8. Morfologia krwi.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badania oceniające czynność układu oddechowego i skuteczność leczenia wykonywane co 6 mies.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Spirometria;</li> <li>b. DL<sub>CO</sub>;</li> <li>c. Gazometria krwi lub pulsoksymetria;</li> </ol> </li> <li>2. TKWR klatki piersiowej co 12 mies.;</li> <li>3. Badania oceniające funkcję wątroby w czasie terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Aktywność ALAT i ASPAT oraz stężenie bilirubiny co miesiąc w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia, a następnie co 3 mies.;</li> </ol> </li> <li>4. Morfologia krwi co 6 mies.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) w ramach PL. Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)*”.

Analitycy Agencji uznają za zasadne utworzenie nowej grupy limitowej. Aktualnie nie istnieje program lekowy, który dotyczyłby leczenia pacjentów z IPF oraz nie są refundowane żadne leki o innej nazwie międzynarodowej, które charakteryzowałyby się podobnym działaniem terapeutycznym i miały zbliżony mechanizm działania oraz wykazywałyby podobną skuteczność kliniczną.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka, dotyczący m.in. 

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-włóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący (Ziora 2010).

### Klasyfikacja

Idiopatyczne włóknienie płuc zaliczane jest do rozlanych śródmiąższowych chorób płuc, a dokładniej – do idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc. W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazu w płucach (Szczeklik 2013). Za tradycyjny podział ciężkości IPF przyjmuje się klasyfikację choroby na: „łagodną”, „umiarkowaną” i „ciężką”. Pomimo, iż nie określono jednoznacznych wartości wskaźników DL<sub>CO</sub> oraz FVC, aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DL<sub>CO</sub> 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej (Kolb 2014).

### Epidemiologia

Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (*idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/ 100 tys./ rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/ 100 tys., a u kobiet 7 -13/ 100 tys. W ok. 3% przypadków choroba występuje rodzinnie i prawdopodobnie dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana (Ziora 2010, Szczeklik 2013).

### Rokowanie

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością (Ziora 2010).

### Obraz kliniczny

Duszność i suchy kaszel stopniowo nasilają się przez wiele miesięcy, a niekiedy lat. Czasem towarzyszy im utrata masy ciała i osłabienie. Choroba może przebiegać stosunkowo stabilnie, albo prowadzić do powolnej lub szybkiej utraty czynności płuc. U części chorych występują gwałtowne zaostrzenia, które mogą być przyczyną znacznego pogorszenia ich stanu lub nawet śmierci. W badaniu przedmiotowym stwierdza się przyspieszony i płytki oddech oraz trzeszczenia u podstawy płuc. Palce pałeczkowate ma 25-50% chorych. W późnym okresie choroby występują objawy serca płucnego.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od eksperta klinicznego dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonymi we wniosku.

**Tabela 6 Wskazanie liczebności populacji docelowej wg eksperta klinicznego**

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
---------	------------------------------------

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Liczba chorych na IPF w Europie może wynosić 15-18 chorych/100.000, a zapadalność na około 5/100000/rok. Szacunkowa liczba chorych na IPF w Polsce – 200 -400 – wg oszacowań własnych eksperta. Według szacunków własnych eksperta w zaproponowanym PL będzie leczonych 200-500 pacjentów rocznie

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.thoracic.org/statements/>
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>
- [http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content\\_id=1](http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.04.2016. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 (Świat)*</b>  <b>Komentarz analityka Agencji:</b> W opisie niniejszej rekomendacji przedstawiono zapisy najnowszego uaktualnienia wytycznych oraz uzupełniono go o niezmienione zapisy wytycznych z 2011 r.</p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r., dotycząca leczenia IPF</p> <p><b>Rekomendacje za użyciem</b> następujących substancji w leczeniu IPF są warunkowe, dlatego terapie te <b>powinny być</b> stosowane u większości chorych, ale mogą nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirfenidon (3)</li> <li>• Nintedanib (3)</li> <li>• Leczenie przeciwko nadkwasocie (1)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje przeciwko użyciu</b> następujących substancji w leczeniu IPF są warunkowe, dlatego terapie te <b>nie powinny być</b> stosowane u większości chorych, ale mogą być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia acetylocysteiną (2)</li> <li>• Podwójny antagonist receptoru endotelinowego – bosentan i macitentan (2:);</li> <li>• Inhibitor fosfodiesterazy-5 – sildenafil (3)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje przeciwko użyciu</b> następujących substancji w leczeniu IPF są silne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antykoagulanty – warfaryna (3)</li> <li>• Skojarzona terapia acetylocysteiną, azatiopryną oraz prednizonem (2)</li> <li>• Selektywny antagonist receptoru endoteliny – ambrisentan (2)</li> <li>• Inhibitor kinazy tyrozynowej – imatyn b (3)</li> <li>• Monoterapia kortykosteroidami (1)</li> <li>• Kolchicyna (1)</li> <li>• Cyklosporyna A (1)</li> <li>• Skojarzona terapia kortykosteroidami i immunomodulatorami (2)</li> <li>• Interferon-γ-1b (4)</li> <li>• Etanercept (3)</li> </ul> <p>Silnie rekomendowane są również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• długotrwała terapia tlenem u chorych z IPF i klinicznie istotną hipoksemią (1)</li> <li>• przeprowadzenie przeszczepu płuc wśród odpowiednio dobranych pacjentów (1)</li> </ul> <p>Rekomendacja przeciwko mechanicznej wentylacji wśród pacjentów z niewydolnością oddechową w wyniku</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>IPF jest słaba, dlatego terapia ta nie powinna być stosowana w większości przypadków, ale może być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych pacjentów (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania rehabilitacji układu oddechowego u pacjentów z IPF jest słaba, dlatego powinna ona być stosowana u większości chorych, ale niestosowanie rehabilitacji może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (2)</p> <p>Rekomendacja stosowania kortykosteroidów u pacjentów z nagłym zaostrzeniem IPF jest słaba, dlatego powinny one być stosowane u większości chorych, ale niestosowanie ich może być uzasadnionym wyborem w przypadku mniejszości (1)</p>
<p><b>FNRC i NCCRLD 2014 (Francja)</b></p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków francuskiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice:</p> <p><b>Nie rekomenduje się</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowania terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF. Wykazano wzrost śmiertelności wśród pacjentów stosujących powyższy schemat.</li> <li>• monoterapii kortykosteroidami oraz terapii skojarzonej kortykosteroidami i immunomodulatorami. Wyjątek stanowią pacjenci z zaostrzeniem IPF.</li> <li>• terapii ambrisentanem.</li> </ul> <p><b>Zaleca się stosowanie pirfenidonu</b> w terapii pacjentów z łagodnym i średnim stopniem zaawansowania IPF (FVC <math>\geq</math>50% i DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math>35%).</p>
<p><b>DGP/AWMF 2013 (Niemcy)</b></p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz ich adaptacja do warunków niemieckiego systemu ochrony zdrowia. Wskazano następujące różnice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Słaba pozytywna rekomendacja dla stosowania pirfenidonu</u> w terapii IPF;</li> <li>• <u>Silna negatywna rekomendacja dla stosowania antykoagulantów</u> w terapii IPF;</li> <li>• <u>Silna negatywna rekomendacja dla terapii skojarzonej prednizonem, azatiopryną i acetylocysteiną u wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą IPF.</u></li> </ul>
<p><b>SEPAR 2013 (Hiszpania)</b></p>	<p>Aktualizacja wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2011 r. oraz hiszpańskich rekomendacji z 2003 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Słaba pozytywna rekomendacja dla stosowania pirfenidonu</u> w terapii IPF;</li> <li>• <u>Słaba negatywna rekomendacja dla stosowania acetylocysteiny</u> w terapii IPF;</li> <li>• <u>Rekomendacja „nie stosować” dla następujących sposobów leczenia:</u> terapia skojarzona steroidami, azatiopryną, acetylocysteiną, leki przeciwzakrzepowe, bosentan, steroidy, terapia skojarzona steroidami i immunomodulatorami, kolchicyna, cyklosporyna A, etanercept, interferon <math>\gamma</math>.</li> </ul>
<p><b>NICE 2013 (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Nie istnieją rozstrzygające dowody popierające stwierdzenie skuteczności któregośkolwiek z leków w ramach zwiększenia przeżycia osób z IPF. Należy poinformować pacjenta, że terapia N-acetylocysteiną jest stosowana w przypadku IPF, lecz jej efekty są niepewne. Nie należy stosować żadnego z wymienionych leków w monoterapii ani w skojarzeniu w celu modyfikacji progresji choroby: ambrisentan, azatiopryna, bosentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizon, sildenafil, warfaryna.</p> <p>W przypadku pacjentów już przyjmujących schemat N-acetylocysteina + azatiopryna + prednizon należy: przedyskutować ryzyko terapii oraz rozważyć stopniowe wycofanie prednizonu oraz azatiopryny.</p>

\* Stopnie jakości dowodów naukowych: Wysoki (4) – dalsze badania mają bardzo mały przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii; Średni (3) – dalsze badania są w stanie zmienić opinię o szacunkowych efektach terapii i mogą przyczynić się do zmiany stanowiska w przedmiotowym problemie; Niski (2) – dalsze badania mają bardzo duży przewidywany wpływ na zmianę opinii o szacunkowych efektach terapii i jest wielce prawdopodobne, że zmienią stanowisko w przedmiotowym problemie; Bardzo niski (1) – istnieje bardzo duża niepewność co do szacunkowych efektów terapii;

Rekomendacja *FNRC i NCCRLD* z 2014 zaleca stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w przypadku leczenia pacjentów z łagodnym i średnim stopniem zaawansowania IPF (FVC  $\geq$ 50% i DL<sub>CO</sub>  $\geq$ 35%) – jest to populacja tożsama z tą, która ma zostać objęta przedmiotowym programem lekowym. Natomiast *ATS/ERS/JRS/ALAT* z 2015 r. wystawił warunkową pozytywną rekomendację wskazującą na to, iż pirfenidon powinien być stosowany w większości przypadków, ale może nie być uzasadnionym wyborem w przypadku niektórych chorych. Analogiczną rekomendację otrzymał nintedanib (drugi z leków zarejestrowanych do leczenia IPF). W starszych rekomendacjach np. *DGP/AWMF* z 2013 r. pirfenidon otrzymał słabą pozytywną rekomendację. Niemal wszystkie pozostałe stosowane w IPF technologie lekowe otrzymały rekomendację słabą negatywną lub silną negatywną. Wszystkie pozostałe opisane rekomendacje kliniczne bazują na wytycznych *ATS/ERS/JRS/ALAT* z 2011 r. i stanowią ich aktualizację.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA uwzględniono jedno stanowisko eksperckie, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Niżej przedstawiona opinia ekspercka została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie stosuje się aktywnego leczenia w Polsce,</li> <li>• prowadzi się obserwację,</li> <li>• u chorych ze wskazaniami można rozważyć transplantację płuc</li> </ul>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	brak aktywnego leczenia, obserwacja
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	brak aktywnego leczenia
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	obecnie nie stosuje się aktywnego leczenia
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>1. Samoistne włóknienie płuc (SWP IPF) jest przewlekłą postępującą chorobą ograniczoną, prowadząca do restrykcyjnych zaburzeń wentylacji płuc, niewydolności oddechowej, inwalidztwa i przedwczesnego zgonu. Mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie 3,5 roku, a zaledwie 37% chorych przeżywa 5 lat. Rokowanie istotnie pogarsza wystąpienie nagłego zaostrzenia choroby (częstość 5-15%/rok). Śmiertelność z powodu zaostrzenia wynosi 50%. Do niedawna nie było skutecznych leków, które wpływałyby na zwolnienie postępu choroby.</p> <p>2. Poszukiwanie skutecznego leku dla chorych na IPF trwało ponad 20 lat. Wiele z leków, którymi wcześniej próbowano leczyć SWP, nie przynosiło pożądanych efektów. Na podstawie najważniejszych badań klinicznych silnie negatywną ocenę ekspertów (oznaczającą, że terapia nie powinna być stosowana w ogóle u chorych z IPF) uzyskało wiele badanych leków, między innymi glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii, GKS+azatiopryna (AZA), badanie PANTHER IPF, interferon gamma (badanie INSPIRE), etanercept. Słabo negatywną rekomendację ekspertów (oznaczającą, że terapia nie powinna być stosowana u większości, ale mogłaby być stosowana u mniejszości chorych z IPF) otrzymały między innymi: terapia potrójna GKS+AZA+NAC (n-acetylocysteina) – badanie –BUILD-1, BUILD-2, warfaryna (ACE_IPF).</p> <p>3. W roku 2015 na podstawie wyników badań klinicznych międzynarodowi eksperci towarzystw naukowych wprowadzili do wytycznych rekomendację pozytywną warunkową dla dwóch leków przeciw włóknieniowych, które są skuteczne w terapii SWP. Jednym z nich jest pirfenidon – Esbriet. Badania CAPACITY 004 i 006 oraz ASCEND są badaniami rejestracyjnymi dla pirfenidonu. W roku 2011 po opublikowaniu wyników badania CAPACITY (004 i 006) Europejska Agencja ds. LEKÓW (EMA) zezwoliła w 2011 roku na stosowanie pirfenidonu w Europie, Agencja Żywności i Leków (FDA) po wykonaniu trzeciego badania wielośrodkowego ASCEND (016), które potwierdziło wyniki badania CAPACITY 004, zezwoliła na stosowanie leku pirfenidon (Esbriet) w roku 2014.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) w Polsce w leczeniu IPF obecnie finansowane ze środków publicznych są:

- azathioprinum,
- cyclophosphamidum,
- methylprednisolonum.

Wszystkie ww. substancje refundowane są przy poziomie odpłatności: ryczałt oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W przypadku substancji czynnej metyloprednisolonu jedynie produkt leczniczy Meprolon zawiera *śródmiąższowe choroby płuc (...), zwłóknienie płuc* jako wskazanie rejestracyjne, uwzględnione w ChPL. Natomiast dla pozostałych dwóch substancji czynnych *śródmiąższowe zapalenie płuc* (w przypadkach innych niż określone w ChPL) ujęte jest w zakresie pozarejestracyjnych wskazań objętych refundacją dla analizowanych technologii medycznych (lek Endoxan, Imuran, Azathioprine VIS).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Azathioprinum</b>							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,03	23,13	29,10	Ryczałt	3,20
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	13,61	14,29	17,46		4,31
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	58,20		7,11
<b>Cyclophosphamidum</b>							
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	Ryczałt	3,20
<b>Metylprednisolonum</b>							
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990154814	10,53	11,06	14,77	50%	7,39
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990683123	6,50	6,83	8,03	Ryczałt	4,43
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990683215	33,48	35,15	43,94		11,38
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	11,34	15,41		3,41
Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	5,40	5,67	8,03		3,27
Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	21,55	22,63	28,99		6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	6,78	9,21		4,38
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	25,74	32,10		6,83

Z uwagi na fakt, iż żaden nowy produkt leczniczy nie został objęty refundacją we wskazaniu leczenie IPF, w ramach niniejszej AWA wykorzystano dane NFZ, otrzymane w ramach prac nad AWA nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015 (dla leku Ofev), przekazane pismem znak DAiS.401.47.2015.W.26654.JS z dn. 16.09.2015 r. Wynika z nich, iż w 2014 r. ilość zrefundowanych opakowań leków zawierających substancje czynne: azathioprinum, cyclophosphamidum lub metyloprednisolonum, wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J84.1, wyniosła odpowiednio: 2158, 224 oraz 184 opakowań. Dane te pokazują, że pomimo, iż w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się ww. substancji, to w Polsce są one nadal stosowane i refundowane. Należy jednak zauważyć, iż dane nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej populacji, ponieważ obejmują również pacjentów z innym niż wnioskowane wskazaniem. Na podstawie danych NFZ nie zidentyfikowano pacjentów, którzy przyjmowaliby wszystkie ww. substancje równocześnie (terapia trójlekowa) w 2014 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator dla pirfenidonu przyjęto BSC. Założono, iż w badaniach dla pirfenidonu, ramię w którym pacjentom podawano placebo (PLC) traktuje się jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC).

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
• BSC	<i>Mając na względzie aktualne wytyczne postępowania w łagodnej do umiarkowanej postaci IPF należy stwierdzić, że antykoagulanty, monoterapia N-acetylocysteina 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</i>	Komentarz analityka pod tabelą.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>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 (objęta 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.</p> <p>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). Eksperti 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.</p>	

**Komentarz analityka Agencji:** Analitycy Agencji uważają za zasadne wybór BSC jako komparatora dla wnioskowanej technologii. Wg najnowszych wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2015 roku, w ramach leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym IPF warunkowo rekomendowano stosowanie jedynie pirfenidonu oraz nintedanibu. Jednakże obecnie nintedanib nie jest objęty refundacją w Polsce. Jedynymi technologiami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu są: azathioprinum, cyclophosphamidum, methylprednisolonum, (szczegóły zaprezentowano w Tabeli 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu), które nie są natomiast zalecane do stosowania w leczeniu IPF przez wspomniane wytyczne. Zgodnie z praktyką kliniczną wskazaną w opinii eksperta otrzymanej przez Agencję choroby na IPF poddawani są jedynie leczeniu objawowemu, co dodatkowo uzasadnia przyjęcie BSC jako komparatora.

Niemniej jednak, zgodnie z opiniami otrzymanymi w ramach prac nad AWA nr AOTMiT-OT-4351-35/2015 (lek OFEV) w ramach BSC stosowana jest nie tylko tlenoterapia domowa, ale również leki stosowane w leczeniu choroby refluksowej przełyku (GERD). Tymczasem wnioskodawca zaznaczył zarówno w AWB jak i w AE, iż w ramach BSC uwzględnia się jedynie koszty hospitalizacji oraz tlenoterapii domowej. Nie uwzględnił natomiast kosztów żadnych leków, w tym m. in. stosowanych w leczeniu GERD (szczegółowa uwaga znajduje się w rozdz. 6 niniejszej AWA). Niemniej jednak założenie to spowodowało obniżenie kosztów BSC, a więc ma charakter konserwatywny. Istotnym jest jednak fakt, iż w ramach AKL przedstawiono wyniki badań, w których w ramieniu PLC jedynie część pacjentów stosowała terapię składającą się na BSC zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz treścią przedłożonej analizy problemu decyzyjnego. Jedyne informacje dot. stosowania leczenia wspomagającego obejmowały stosowanie suplementacji tlenem (u 14-30% chorych w zależności od badania). Powyższe powoduje, iż założenie, że badania te dotyczą porównania PIR vs BSC jest obciążone niepewnością (szczegółowy komentarz w rozdz. 4 AWA), a wnioskowanie o skuteczności względem BSC na podstawie tych badań również może być niepewne.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z opisem raportu wnioskodawcy, *celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon), stosowanego w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych.*

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, zastosowanych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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 DLco > 30%	Brak	Kryteria kwalifikacji do przedmiotowego PL opisują populację bardziej zawężoną w stosunku do tej, którą określono w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego (wnioskodawca nie uwzględnił zapisów dot. diagnozy na podstawie TKWR (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości) i badania histopatologicznego - w wybranych przypadkach). Jednakże należy zauważyć, iż szersze kryterium włączenia zapewniło większą czułość selekcji badań, a także pozwoliło na zidentyfikowanie jak największej ich ilości. W badaniach ostatecznie uwzględnianych w ramach niniejszej AWA diagnoza choroby opierała się na badaniu TKWR lub wynikach biopsji, a więc ww. szczegółowe kryteria zostały uwzględnione.
Interwencja	Pirfenidon podawany w zalecanym schemacie dawkowania – 2403 mg/dobę (co odpowiada dawce 1800 mg/dobę u chorych rasy azjatyckiej, na podstawie znormalizowanej masy ciała)	Brak	Dawkowanie w populacji pacjentów rasy białej (2403 mg/dobę) zgodne jest z zapisami ChPL Esbriet oraz przedmiotowego PL.
Komparatory	Optymalne leczenie wspomagające, placebo	Brak	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	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 [DLco]) – 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 tętniczej); nasilenie objawów, w tym duszności, zmiany morfologii płuc w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, jakość życia oraz bezpieczeństwo	Brak	Wnioskodawca uwzględnił zarówno kliniczne punkty końcowe dot. śmiertelności i przeżycia, jak i inne charakterystyczne dla przedmiotowej jednostki chorobowej (ocena FVC czy DLco).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>Dla poszerzonej analizy efektywności klinicznej: badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych,</li> </ul>	Brak	Wnioskodawca poddaje, że w przypadku innych publikacji pełnotekstowych (m.in. analizy <i>post-hoc</i> danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowych danych do badań pełnotekstowych.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Brak	-

**Uwaga analityka Agencji:** Wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wykluczenia w odniesieniu do żadnego z elementów schematu PICO.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline przez PubMed, EMBASE przez Elsevier oraz The Cochrane Library. Wnioskodawca przeszukał również doniesienia konferencyjne wybranych towarzystw naukowych, korzystał z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórych, a także nawiązał kontakt z producentem technologii wnioskowanej w celu identyfikacji badań niepublikowanych. Dodatkowo wykonano przegląd rejestrów badań klinicznych. Jako datę odcięcia w wyszukiwaniu podano 1 października 2015 r..

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do technologii wnioskowanej oraz przedmiotowej jednostki chorobowej), a także sposobie ich łączenia.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może nieuwzględnienie w strategiach wyszukiwania słownika MESH. Jednakże w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie zidentyfikowano innych badań, które spełniałyby kryteria włączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w Medline, EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii oraz jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.03.2016 r. (w Medline) i 31.03.2016 r. (w pozostałych bazach).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedno opracowanie wtórne z metaanalizą sieciową (*Rochweg 2016*), które dot. opcji terapeutycznych w IPF. Wnioski przedstawione przez autorów powyższego opracowania zostały przedstawione w ramach rozdziału 4.3. *Komentarz Agencji*.

Nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PIR vs PLC (ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP-2, SP-3). Odnaleziono również publikacje opisujące wyniki analiz *post-hoc* w podgrupach badań SP-2 i SP-3 (*Azuma 2011, Taniguchi 2011*), a także 1 publikację *Valeyre 2014*, przedstawiającą długoterminową ocenę profilu



bezpieczeństwa pirfenidonu na podstawie połączonych danych (ang. *pooled data*) z 3 badań RCT: ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2 i 2 badań bez grupy kontrolnej RECAP i PIPF-002 (wyniki drugiego badania nie zostały opublikowane). Badanie RECAP było otwartą wydłużoną fazą (OLE, ang. *open label extension*) badań ASCEND, CAPACITY 1 i CAPACITY 2, natomiast PIPF-002 badaniem obserwacyjnym, w którym PIR podawano w ramach programu *compassionate use* (40 mg/kg/dobę).

Ponadto wnioskodawca włączył do swojego przeglądu systematycznego 11 badań bez randomizacji (*Alhamad 2015, Arai 2014, Bonella 2013, Chaudhuri 2014, Harari 2015, Iwasawa 2014, Loeh 2015, Ogura 2015, Okuda 2013, Oltmanns 2014 i Wijsenbeek 2015*), w tym dwa prospektywne.

Dodatkowo w analizie uwzględniono niepublikowane materiały dostarczone przez Zamawiającego: *InterMune 2014, InterMune 2014a* i opracowanie wtórne *Noble 2014*.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki badań ASCEND, CAPACITY-1 oraz CAPACITY-2, a także ich faz przedłużonych (RECAP i PIPF-002). Badania te zostały przeprowadzone w populacji pacjentów rasy białej oraz charakteryzowały się dostępnością danych dla najdłuższego okresu obserwacji (do 120 tyg. bez faz przedłużonych – ok. 2,3 roku), w związku z czym w niniejszej AWA zdecydowano się zaprezentować wyniki jedynie tych badań. Badania RECAP i PIPF-002 obejmowały wybranych chorych z badań CAPACITY i ASCEND, a okresy, dla których dostępne były dane sięgały prawie 8 lat [mediana ekspozycji na leczenie – 2,3 (1 tydz. –      lat)].

W przypadku badań SP-2 i SP-3 oraz badań bez randomizacji (oprócz PIPF-002) ich wyniki nie zostały przedstawione w ramach niniejszej AWA. Dwa pierwsze badania były przeprowadzone w populacji azjatyckiej, ich okres obserwacji wynosił do 52 tyg., a ponadto stosowana w nich dawka była odmienna niż podana w *ChPL Esbriet* (autorzy podają jednakże, że została obliczona na podstawie znormalizowanej masy ciała).

Tabela 12. Skrótna charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CAPACITY-1 (006)</b></p> <p>(<i>Noble 2011, InterMune 2014</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> InterMune (Brisbane, CA, USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie wieloośrodkowe (w 110 ośrodkach w 13 krajach),</li> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- typ badania: RCT, faza III,</li> <li>- randomizacja: tak, generowana komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na region, 1:1</li> <li>- zaślepienie: tak, podwójne, brak opisu metody podwójnego zaślepienia;</li> <li>- typ hipotezy: <i>superiority</i> PIR vs PLC</li> <li>- okres obserwacji: 120 tyg., główny okres obserwacji wynosił 72 tyg., w tym okresie oceniano punkty końcowe;</li> <li>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</li> <li>- interwencja: Grupa A: PIR 2403 mg/dz. , lek podawany z pokarmem trzy razy na dobę w jednakowych dawkach. Początkowa dawka wynosiła 801 mg/dz., następnie była systematycznie zwiększana tak, aby po 2 tygodniach uzyskać dawkę 2403 mg/dz. Grupa B: PLC podawane z pokarmem trzy razy na dobę</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należne FVC <math>\geq</math> 50%;</li> <li>- należne DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 30%;</li> <li>- należne FVC i DL<sub>CO</sub> <math>\leq</math> 90%;</li> <li>- 6MWT (test 6-min. marszu) – dystans <math>\geq</math> 150 m.;</li> <li>- pacjenci poniżej 50 r.ż., którzy nie spełnili kryteriów rozpoznania IPF za pomocą badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) są zobowiązani do przedstawienia próbki biopsji płuc ukazującej śródmiąższowe zapalenie płuc.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obturacyjna choroba dróg oddechowych;</li> <li>- choroby tkanki łącznej;</li> <li>- podejrzenie innej śródmiąższowej choroby płuc;</li> <li>- osoby znajdujący się na liście kandydatów do przeszczepu płuc.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 344 Grupa A: 171 Grupa B: 173</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procentowa bezwzględna zmiana należnego (FVC) w 72 tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w 72 tyg.;</li> <li>- ocena z podziałem na kategorie procentowej bezwzględnej zmiany należnego (FVC) w 72 tyg.;</li> <li>- procentowe średnie zmiany 6MWT w 72 tyg.;</li> <li>- procentowe średnie zmiany w DL<sub>CO</sub>.</li> </ul>
<p><b>CAPACITY-2 (004)</b></p> <p>(<i>Noble 2011,</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie wieloośrodkowe (w 110 ośrodkach w 13 krajach),</li> <li>- liczba ramion: 3,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należne FVC <math>\geq</math> 50%;</li> <li>- należne DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 30%;</li> <li>- należne FVC i DL<sub>CO</sub> <math>\leq</math> 90%;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procentowa bezwzględna zmiana należnego (FVC) w 72 tyg.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>InterMune 2014)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> InterMune (Brisbane, CA,USA)</p>	<p>- typ badania: RCT, faza III,</p> <p>- randomizacja: tak, generowana komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na region, 2:1:2</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, brak opisu metody podwójnego zaślepienia;</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> PIR vs PLC</p> <p>- okres obserwacji: 120 tyg., główny okres obserwacji wynosił 72 tyg., w tym okresie oceniano punkty końcowe;</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: 2403 mg/dz., lek podawany z pokarmem trzy razy na dobę w jednakowych dawkach. Początkowa dawka wynosiła 801 mg/dz., następnie była systematycznie zwiększana tak, aby po 2 tygodniach uzyskać dawkę 2403 mg/dz.</p> <p>Grupa B: 1197 mg/dz., lek podawany z pokarmem trzy razy na dobę</p> <p>Grupa C: PLC podawane z pokarmem trzy razy na dobę</p>	<p>- 6MWT – dystans <math>\geq 150</math> m.;</p> <p>- pacjenci poniżej 50 r.ż., którzy nie spełnili kryteriów rozpoznania IPF za pomocą badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) są zobowiązani do przedstawienia próbki biopsji płuc ukazującej śródmiąższowe zapalenie płuc.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- obturacyjna choroba dróg oddechowych;</p> <p>- choroby tkanki łącznej;</p> <p>- podejrzenie innej śródmiąższowej choroby płuc;</p> <p>- osoby znajdujący się na liście kandydatów do przeszczepu płuc.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 435</p> <p>Grupa A: 174</p> <p>Grupa B: 87</p> <p>Grupa C: 174</p>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w 72 tyg.;</p> <p>- ocena z podziałem na kategorię procentowej bezwzględnej zmiany należnego (FVC) w 72 tyg.;</p> <p>- procentowe średnie zmiany 6MWT w 72 tyg.;</p> <p>- procentowe średnie zmiany w DL<sub>CO</sub>.</p>
<p><b>ASCEND</b></p> <p><i>(King 2014)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> InterMune</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (w 127 ośrodkach w 9 krajach),</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- typ badania: RCT, faza III,</p> <p>- randomizacja: tak, przeprowadzona metodą permutowanych bloków, kod randomizacji został ukryty poprzez użycie systemu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na region, 1:1</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, dopasowanie tabletek placebo do postaci tabletek PIR;</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> PIR vs PLC</p> <p>- okres obserwacji: 120 tyg., główny okres obserwacji wynosił 52 tyg., w tym okresie oceniano punkty końcowe;</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: 2403 mg/dz., lek podawany z pokarmem trzy razy na dobę. Dawkę leku zwiększano przez pierwsze 2 tygodnie do maksymalnej dawki 2403 mg/dz., którą następnie podawano do zakończenia zaplanowanego okresu terapii.</p> <p>Grupa B: PLC, podawane z pokarmem trzy razy na dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek pomiędzy 40-80 r.ż.;</p> <p>- należne FVC <math>\geq 50\%</math>;</p> <p>- należne DL<sub>CO</sub> <math>\geq 30\%</math>;</p> <p>- należne FVC i DL<sub>CO</sub> <math>\leq 90\%</math>;</p> <p>- stosunek FEV1 do FVC w czasie 1 sek. wynoszący 0,8 lub więcej;</p> <p>- 6MWT – dystans <math>\geq 150</math> m.;</p> <p>- rozpoznanie IPF na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), a następnie potwierdzenie choroby oparte na chirurgicznej biopsji płuc.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc;</p> <p>- alternatywne wytłumaczenie śródmiąższowej choroby płuc;</p> <p>- osoby znajdujące się na liście kandydatów do przeszczepu płuc lub spodziewające się przeszczepu płuc w ciągu 1 roku od randomizacji.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 555</p> <p>Grupa A: 278</p> <p>Grupa B: 277</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- procentowa bezwzględna zmiana należnego (FVC) w 52 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS);</p> <p>- procentowe średnie zmiany 6MWT w 52 tyg.;</p> <p>- śmiertelność;</p> <p>- śmiertelność spowodowana IPF;</p> <p>- duszności.</p>
<p><b>RECAP (012)</b></p> <p><i>(Costabel 2014, InterMune 2014)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> InterMune</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (w 88 ośrodkach w Północnej Ameryce, Europie i Australii);</p> <p>- liczba ramion: 1;</p> <p>- typ badania: kohortowe, prospektywne;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- ukończenie końcowego okresu follow-up w badaniach CAPACITY 1, CAPACITY 2 III fazy oraz otrzymanie <math>\geq 80\%</math> dawki ocenianej terapii;</p> <p>Oceniana grupa pacjentów:</p> <p>- należne FVC <math>\geq 50\%</math>;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- procentowa bezwzględna zmiana należnego (FVC) w 60 tyg.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja: nie, brak grupy kontrolnej;</li> <li>- zaślepienie: nie</li> <li>- typ hipotezy: brak</li> <li>- okres obserwacji: 60 tyg., jest to faza przedłużona badań CAPACITY-1, CAPACITY-2 i ASCEND. Całkowity okres leczenia pirfenidonem (od randomizacji w badaniach RCT do daty odcięcia danych w otwartej wydłużonej fazie leczenia (OLE): do [redacted])</li> <li>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, nie podano informacji o pacjentach utraconych z badania;</li> <li>- interwencja: 2403 mg/dz., lek podawany z pokarmem trzy razy na dobę. Dawkę leku zwiększano przez pierwsze 2 tygodnie do maksymalnej dawki 2403 mg/dz., którą następnie podawano do zakończenia zaplanowanego okresu terapii. Dodatkowe leczenie: kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, acetylocysteina (w razie potrzeby w opinii badacza).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- należne DLCO <math>\geq</math> 30%;</li> <li>- należne FVC i DLCO <math>\leq</math> 90%;</li> <li>- pacjenci włączeni do grup placebo w badaniach CAPACITY.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istotne klinicznie pogorszenie stanu zdrowia chorego w trakcie badań CAPACITY-1 i CAPACITY-2, co skutkuje brakiem możliwości uczestniczenia w próbie RECAP;</li> <li>- trwałe przerwanie leczenia w trakcie badań CAPACITY bez podania konkretnej przyczyny;</li> <li>- uczestnictwo w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w okresie pomiędzy zakończeniem badań CAPACITY a rozpoczęciem próby RECAP</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja ogółem: 603</li> <li>- oceniana grupa pacjentów: 178.</li> </ul>	
<p><b>PIPF – 002*</b></p> <p>(Valeyre 2014, Intermune 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> InterMune</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ramion: 1;</li> <li>- typ badania: obserwacyjne; faza II</li> <li>- randomizacja: nie, brak grupy kontrolnej;</li> <li>- zaślepienie: nie</li> <li>- typ hipotezy: brak</li> <li>- okres obserwacji: [redacted]</li> <li>- utrata pacjentów z badania: brak danych;</li> <li>- interwencja: 40 mg/kg/dz. (max. 3600 mg/dz.) lub 2403 mg/dz.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 83;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek chorych z AE pojawiających się w czasie terapii, SAE, AE zagrażających życiu, liczba zgonów oraz przypadków AE prowadzących do przerwania leczenia.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa terapii PIR.</p>

\* Aktualnie badanie nie zostało jeszcze opublikowane.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 1.5 oraz 3.7 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Uwzględnione w powyższej tabeli badania włączone do AKL wnioskodawcy, dotyczące porównania wnioskowanej technologii z PLC, które uwzględniono w ramach niniejszej AWA (CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND), były badaniami RCT. Ocena w skali Jadad wykonana przez wnioskodawcę pokazała, że badanie ASCEND jest badaniem wysokiej jakości (5/5 pkt). Natomiast badania CAPACITY-1 i CAPACITY-2 zostały ocenione na 4/5 pkt w skali Jadad. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną – badanie ASCEND było prawidłowo podwójnie zaślepienie (zaślepieniu podlegali chorzy oraz badacze – poprzez zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu) oraz randomizowane wraz z opisem metodyki przeprowadzenia zaślepienia i randomizacji. W badaniach CAPACITY-1 i CAPACITY-2 nie załączono opisu metody podwójnego zaślepienia, dlatego też nie przyznano dodatkowego 1 pkt. W powyższych badaniach dostępne były informacje dot. utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn. Badania zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *superiority* PIR vs PLC. W badaniach wykonano ocenę efektywności w populacjach ITT (ang. *intention-to-treat*) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacji można stwierdzić, iż w badaniach CAPACITY-1 i CAPACITY-2 obie analizowane grupy były zbliżone do siebie pod względem charakterystyki.

W tabeli 11 opisano także badania RECAP oraz PIPF-002, przedłużone fazy badań (CAPACITY-1, CAPACITY-2 oraz ASCEND (dla tego badania, nie otrzymano do tej pory wyników dla przedłużonych faz)). Badanie



RECAP było badaniem prospektywnym, kohortowym bez grupy kontrolnej, natomiast badanie PIPF-002 należało do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. W badaniu RECAP mogli uczestniczyć jedynie pacjenci, którzy ukończyli badania CAPACITY-1, CAPACITY-2 oraz ASCEND. Warto zauważyć, iż w badaniu PIPF-002 początkowo chorzy włączeni przed zmianą protokołu 15 września 2005 r. otrzymywali dawkę PIR zależną od masy ciała, która odbiegała od dawki zawartej w CHPL.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- wnioskodawca zwraca uwagę, iż w przypadku niektórych badań wnioskowanie o nasileniu choroby było ograniczone, ponieważ przedstawiono w nich wyłącznie charakterystyki opisowe, dotyczące parametrów czynnościowych płuc, nie zaś konkretne wartości parametrów oddechowych, co utrudniło wiarygodną ocenę populacji tych badań, a tym samym ocenę zgodności z populacją wnioskowaną. Jednakże powyższe ograniczenie nie dot. badań, które zostały przedstawione w ramach niniejszej AWA, a jedynie badań przeprowadzonych w populacji azjatyckiej oraz 2 badań bez randomizacji (*Harari 2015* i *Loeh 2015*);
- sposób prezentacji danych na temat skuteczności, a także część definicji punktów końcowych (np. odpowiedzi na leczenie) przyjęte w badaniach bez randomizacji były różne, co spowodowało konieczność przedstawienia wyników tych prób w sposób opisowy;
- badania bez randomizacji były w większości próbami retrospektywnymi przeprowadzonymi w pojedynczych ośrodkach, które z założenia cechuje gorsza wiarygodność; w większości badań włączano małą liczbę pacjentów (...);

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu PIPF-002 (obserwacyjne badanie bez grupy kontrolnej) chorzy, którzy zostali włączeni przed zmianą protokołu otrzymywali PIR w dawce 40 mg/kg/dobę, co niezgodne jest z *ChPL Esbriet*. Zakładając masę ciała dorosłego człowieka na poziomie 75 kg, dawka dla takiej osoby wyniosłaby 3000 mg/dobę (vs 2403 mg/dobę – zgodnie z ChPL). Powyższe może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki, w szczególności w odniesieniu do skuteczności PIR. Jednakże wyniki z tego badania analizowane były łącznie z wynikami z badań CAPACITY oraz RECAP, gdzie cała populacja pacjentów obejmowała 789 chorych, natomiast z przedmiotowej próby klinicznej pochodziło jedynie 83 pacjentów, w związku z czym wpływ powyższej niezgodności na wyniki jest niewielki.
- w badaniach CAPACITY oraz ASCENT populacja włączona do badań obejmowała chorych w wieku >40 r.ż., podczas gdy zapisy przedmiotowego PL charakteryzują wnioskowaną populację jako chorych >18 r.ż., co może wpływać na obniżenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy klinicznej. W przypadku badań SP-2 i SP-3 populacja chorych obejmowała pacjentów >20 r. ż. jednakże ze względu na liczne ograniczenia tych badań, wymieniane m. in. w rozdziale 4.1.3.1. AWA, wnioskowanie na ich podstawie byłoby obciążone dużą niepewnością;
- w głównych badaniach włączonych do niniejszej AWA stosowanie terapii towarzyszącej było zabronione. W badaniach CAPACITY wyjątek stanowiły krótkie okresy podawania azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny, natomiast w protokole do badania ASCEND podano, iż dozwolone było stosowanie kortykosteroidów. W związku z powyższym założenie wnioskodawcy o porównaniu PIR z BSC (ang. *best supportive care*), które w badaniach ma odpowiadać grupom PLC, nie jest do końca zasadne, ponieważ nie ma informacji, ażeby chorzy ci przyjmowali leczenie lub byli poddawani procedurom uznawanym za BSC przy IPF.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- z uwagi na istotną heterogeniczność włączonych badań RCT, przeprowadzono osobno metaanalizę badań dotyczących chorych rasy białej: ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2, którą uznano za główną w niniejszej analizie, oraz uzupełniającą metaanalizę badań azjatyckich: SP2, SP3; (...)
- przeprowadzone metaanalizy danych (ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2) dotyczyły okresu 52 tygodni obserwacji, przy czym w większości punktów końcowych konieczne było wykorzystanie nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zamawiającego; dodatkowo wykonano obliczenia uwzględniające 72-tygodniowy okres obserwacji oraz obserwację w okresie do 120 tygodni w badaniach CAPACITY, które dostarczają wnioskowania o długoterminowej skuteczności klinicznej pirfenidonu;
- w przypadku niektórych metaanaliz dostępne były jedynie dane łączne z badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2, nie ogranicza to jednak wiarygodności wyniku, gdyż z uwagi na zastosowanie zbliżonego protokołu

*i liczne podobieństwa (m.in. takie same kryteria selekcji chorych), próby te charakteryzowały się minimalnym stopniem heterogeniczności;*

- *zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami uwzględnionymi w metaanalizie w definicji punktu końcowego dotyczącego %FVC, gdzie był on definiowany jako spadek %FVC o  $\geq 10\%$  lub zgon (ASCEND), lub szerzej jako spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , zgon lub przeszczepienie płuc (CAPACITY); Analitycy Agencji zgadzają się ze stwierdzeniem wnioskodawcy, że biorąc pod uwagę wysoką homogeniczność metodologiczną oraz populacji przedmiotowych badań, powyższa niezgodność nie ma znaczącego wpływu na wyniki metaanalizy;*
- *w przypadku badań CAPACITY stwierdzono rozbieżności w zakresie oceny zmian FVC w trakcie leczenia – brak IS efektu PIR w porównaniu do PLC w CAPACITY 1, znamienna różnica pomiędzy grupami na korzyść PIR w CAPACITY 2; fakt ten wynikał z różnic w charakterystykach pacjentów w grupach placebo obu badań, związanych ze zróżnicowanym obrazem klinicznym IPF, a analiza łączna badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 jednoznacznie wykazała wyższość leku nad komparatorem; wnioskowanie to wzmocniono metaanalizą badań ASCEND i CAPACITY;*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W przypadku analiz ilościowych przeprowadzonych dla punktów końcowych dot. śmiertelności i przeżycia wolnego od progresji choroby, w AKL wnioskodawcy nie podano informacji o modelu jaki został zastosowany w metaanalizach. Ponadto nie zamieszczono informacji dot. oceny homogeniczności metaanalizowanych badań (wartości p dla testu Cochrane Q);
- warto zauważyć, że w przypadku niektórych PK (m. in. dot. oceny w 6MWT), różnice uzyskiwane pomiędzy analizowanymi grupami były IS w badaniu CAPACITY 1, natomiast w badaniu CAPACITY 2 nie osiągnęto istotności. Wnioskodawca odnosi się do analogicznego zagadnienia w swoich ograniczeniach w kontekście oceny zmian FVC, gdzie IS różnic uzyskiwano w badaniu CAPACITY 2 (sytuacja odwrotna niż opisana powyżej). Wnioskodawca podaje, że wynikało to ze zróżnicowania obrazu klinicznego IPF w obu grupach PLC. W badaniach CAPACITY zamieszczono informację, że w początkowej charakterystyce obu badań nie było wyraźnych różnic, ale odsetek pacjentów z diagnozą IPF w przebiegu 1 roku, stosujących suplementację tlenem oraz rekrutowanych w Stanach Zjednoczonych był wyższy w badaniu CAPACITY 1. Powyższe mogło wpływać na różnice w IS wyników pomiędzy badaniami.

Wnioskodawca w ramach przedłożonej AKL wykonał zarówno syntezę jakościową (prezentując wyniki poszczególnych badań w tabelach) jak i ilościową. W związku ze zidentyfikowaniem rozbieżności w zakresie wyjściowych charakterystyk chorych pomiędzy badaniami CAPACITY i ASCEND, a SP-2 i SP-3 (chorzy rasy białej vs azjatyckiej), a także w zakresie definicji poszczególnych punktów końcowych, wnioskodawca przeprowadził osobną syntezę wyników badań CAPACITY i ASCEND. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższym podejściem i potwierdzają założenie o homogeniczności badań CAPACITY i ASCEND. Osobną metaanalizę prób SP-2 i SP-3 w AKL wnioskodawcy potraktowano jako analizę uzupełniającą. Wnioskodawca prezentował również syntezę ilościową dla różnych okresów obserwacji (52 tyg. w ASCEND i 52, 72 lub 120 tyg. w CAPACITY) jednakże, w większości przypadków nie miało to wpływu na heterogeniczność uzyskiwanych wyników. Wnioskodawca wykonał analizę homogeniczności włączonych do przeglądu badań m. in. pod kątem metodyki i populacji, a heterogeniczność wyników badań była oceniana za pomocą testu Cochrane Q i statystyki  $I^2$ . Warto zauważyć, że wnioskodawca nie przedstawiał uzyskiwanych wartości parametru  $I^2$ , jednakże w większości przypadków (szczegóły w ww. ograniczeniach) prezentował wartość parametru p dla testu Cochrane Q. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W przypadku badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2 dla niektórych okresów obserwacji dostępne były wyniki raportowane jedynie dla obu badań łącznie. W takim wypadku powyższe badania określane były ogólnie jako CAPACITY.

- **Śmiertelność**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane dot. śmiertelności ogółem w trakcie trwania badania oraz w trakcie trwania leczenia (okres definiowany jako czas od momentu randomizacji do 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku). W ramach niniejszej AWA zastosowano konserwatywne podejście przedstawiając dane dla całego okresu trwania badania, który był okresem dłuższym, a odsetki występowania omawianego punktu końcowego były wyższe. Pozostałe wyniki dostępne są w rozdziale 1.5.3 AKL wnioskodawcy.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz dla badań ASCEND oraz CAPACITY pokazały, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie technologii wnioskowanej było niższe niż w przypadku grupy PLC. IS różnic nie uzyskano dla metaanaliz z okresu 52 i 120 tyg. Dla metaanaliz pozostałych okresów ryzyko wystąpienia zgonu jakie pozostało po zastosowaniu interwencji wnioskowanej wynosiło ok. 0,5 – 0,6 ryzyka w grupie PLC. Różnice uzyskiwane pomiędzy analizowanymi grupami w poszczególnych badaniach nie osiągnęły IS.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – śmiertelność ogółem w trakcie leczenia**

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		HR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)
		PIR	PLC		
ASCEND	52 tyg.	11/278 (4,0)	20/277 (7,2)	0,55 (0,26; 1,15)	0,52 (0,31; 0,87)^
CAPACITY 2		5/174 (2,9)	13/174 (7,5)	0,37 (0,13; 1,04)	
CAPACITY 1		6/171 (3,5)	9/173 (5,2)	0,66 (0,24; 1,87)	
ASCEND	52 tyg.	11/278 (4,0)	20/277 (7,2)	0,55 (0,26; 1,15)	0,63 (0,41; 0,98)^
CAPACITY	72 tyg.				
ASCEND	52 tyg.	11/278 (4,0)	20/277 (7,2)	0,55 (0,26; 1,15)	
CAPACITY	84 tyg.				
ASCEND	52 tyg.	11/278 (4,0)	20/277 (7,2)	0,55 (0,26; 1,15)	0,69 (0,46; 1,05)^
CAPACITY	120 tyg.	27/345 (8,0)	34/347 (10,0)	0,77 (0,47; 1,28)	

\* wielkość obliczona przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych;

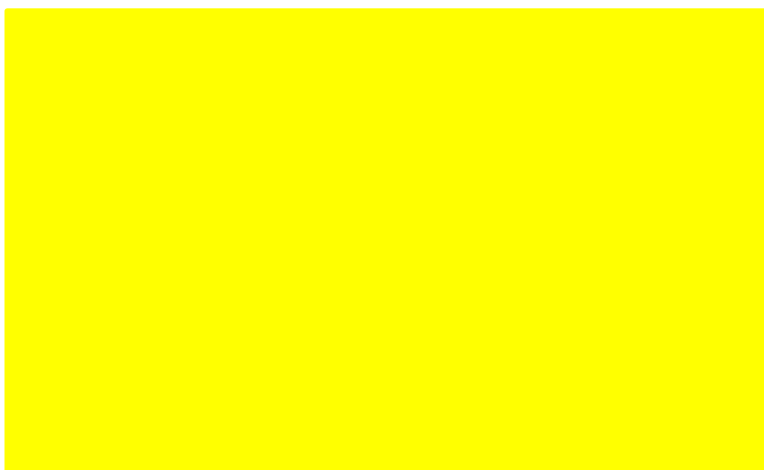
^ wnioskodawca nie podaje informacji dot. modelu jaki został zastosowany przy metaanalizach jak również informacji dot. oceny heterogeniczności badań;

#### • Śmiertelność – długookresowa ocena skuteczności (RECAP)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki długookresowej oceny skuteczności dla przeżycia całkowitego.

, podczas gdy dane literaturowe podają, że od momentu rozpoznania średni czas przeżycia chorego wynosi 2,5 – 3,5 roku u chorych nieleczonych (Ziara 2010).

**Wykres 1. Przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych PIR do lat – badanie RECAP**



#### • Pozostałe punkty końcowe

W poniższej tabeli zestawiono wybrane wyniki uzyskane w badaniach ASCEND i CAPASITY odnoszące się do parametrów takich jak: dystans w 6MWT<sup>1</sup>, FVC oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Wyniki prezentowano dla możliwie najdłuższych okresów obserwacji.

Wyniki uzyskane w odniesieniu do dystansu pokonywanego w 6MWT wskazywały na istotnie mniejszą redukcję tego dystansu w grupie PIR. Wynik metaanalizy wskazywał, że średni dystans uzyskiwany po zastosowaniu PIR był 25 m dłuższy. W badaniach oceniano również punkt końcowy zdefiniowany jako *zmniejszenie dystansu w 6MWT o ≥50 m lub zgon*. Wyniki metaanalizy pokazały, że występował on istotnie rzadziej w grupie PIR – ryzyko jego wystąpienia stanowiło 0,7 ryzyka w grupie PLC. Autorzy badania CAPASITY podają, że minimalna klinicznie istotna różnica w 6MWT wynosi 25-45 metrów, co oznacza, że w poszczególnych grupach we wszystkich badaniach różnice uzyskiwane względem wartości *baseline* były istotne klinicznie.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zastosowaniu wspólnej def. dla *progresji choroby* dla badań ASACEND i CAPASITY, ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie PIR stanowiło 66% ryzyka w grupie PLC (różnice między grupami były IS).

Wszystkie wyniki metaanaliz uzyskane dla punktów końcowych związanych z FVC wskazywały na korzyść wnioskowanej technologii. Wykazano istotnie mniejsze ryzyko spadku FVC o ≥10% lub zgonu w grupie PIR zarówno dla okresu 52 tyg. jak i dla wyników z 52 i 72 tyg. Natomiast ryzyko braku spadku FVC było ok. 1,7 raza wyższe po terapii PIR w porównaniu z PLC dla obu ww. okresów obserwacji (różnice pomiędzy grupami IS).

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla terapii PIR vs PLC**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia zmiana/N		MD (95% CI)
			PIR	PLC	
Zmiana dystansu w 6MWT	ASCEND	52 tyg.	-33,6 /278	-60,2/277	<b>26,7 (1,74; 51,66)</b>
	CAPASITY 2	72 tyg.	-60,4/174	-76,8/174	16,4 (-10,9; 43,7)
	CAPASITY 1		-45,1/171	-76,9/173	<b>31,8 (3,2; 60,4)</b>
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2</b>				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
			PIR	PLC	
Przeżycie wolne od progresji choroby**	ASCEND	52 tyg.	74/278 (26,6)	117/277 (42,2)	<b>HR=0,57 (0,43; 0,77)</b>
	CAPASITY	120 tyg.	139/345 (40,6)	177/347 (51,3)	<b>HR=0,71 (0,57; 0,88)</b>
	<b>Metaanaliza badań^ ASCEND, CAPASITY</b>				
Zmniejszenie dystansu w 6MWT o ≥50 m lub zgon	ASCEND	52 tyg.	72/278 (25,9)	99/277 (35,7)	<b>0,72 (0,56; 0,93)</b>
	CAPASITY 2	72 tyg.	62/170 (36)	80/170 (47)	0,78 (0,60; 1,00)
	CAPASITY 1		56/169 (33)	79/168 (47)	<b>0,70 (0,54; 0,92)</b>
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2</b>				
Spadek FVC o ≥10% lub zgon	ASCEND	52 tyg.	46/278 (16,5)	88/277 (31,8)	<b>0,52 (0,38; 0,71)</b>
	CAPASITY				<b>0,61 (0,44; 0,85)</b>
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY</b>				
Spadek FVC o ≥10% lub zgon	ASCEND	52 tyg.	46/278 (16,5)	88/277 (31,8)	<b>0,52 (0,38; 0,71)</b>
	CAPASITY 2*	72 tyg.	35/174 (20)	60/174 (35)	<b>0,58 (0,41; 0,84)</b>
	CAPASITY 1*		39/171 (23)	46/173 (27)	0,86 (0,59; 1,24)
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2</b>				
Brak spadku FVC	ASCEND	52 tyg.	63/278 (22,7)	27/277 (9,7)	<b>2,32 (1,53; 3,53)</b>
	CAPASITY				<b>1,36 (1,07; 1,73)</b>
	<b>Metaanaliza badań (random effect) ASCEND, CAPASITY</b>				
Brak spadku FVC	ASCEND	52 tyg.	63/278 (22,7)	27/277 (9,7)	<b>2,32 (1,53; 3,53)</b>
	CAPASITY 2*	72 tyg.			<b>1,75 (1,11; 2,76)</b>
	CAPASITY 1*				1,17 (0,80; 1,71)
	<b>Metaanaliza badań (random effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2</b>				

\* wystąpienie spadku FVC o ≥10%, zgon lub przeszczepienie płuc;

<sup>1</sup> 6MWT (ang. *6-minutes walk test*) – test 6-minutowego marszu; w czasie badania oceniany jest dystans marszu pokonywany przez 6 min oraz subiektywny poziom ciężkości wysiłku wg skali Borga (*Wolszakiewicz 2010*)



\*\* przy zastosowaniu wspólnej definicji progresji choroby dla badań ASCEND i CAPACITY opisywanej jako: wystąpienie któregokolwiek ze zdarzeń: potwierdzony ubytek należnej wartości FVC  $\geq$  10%, pogorszenie dystansu testu 6-minutowego marszu  $\geq$  50 m lub zgon;

^ wnioskodawca nie podaje informacji dot. modelu jaki został zastosowany przy metaanalizach jak również informacji dot. oceny heterogeniczności badań;

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- **Długookresowa ocena bezpieczeństwa (publikacja Valeyre 2014)**

W swoich analizach wnioskodawca przedstawił wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie populacji chorych połączonej z badań CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002. Analiza obejmowała chorych, którzy w badaniach CAPACITY przyjmowali dawkę 2403 mg/dz., natomiast pacjenci z pozostałych badań włączani byli pod warunkiem przyjęcia co najmniej jednej dawki leku. Tak skumulowane wyniki zostały zestawione z tymi, które uzyskano jedynie w badaniach CAPACITY. Pomimo dłuższego okresu ekspozycji (mediana 2,6 lat vs 1,4 lat) profil bezpieczeństwa był porównywalny z uzyskanym w badaniach CAPACITY. Ogółem częstość występowania TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania leczenia) w grupie PIR wynosiła 99,7%, a w przypadku 35,1% chorych wystąpiły TEAEs, które prowadziły do przerwania leczenia.

Wśród TEAEs występujących  $\geq$ 1,5-raza częściej w grupach PIR niż w grupach PLC w badaniach CAPACITY do najczęściej obserwowanych należały: nudności (40%), kaszel (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (35%), zmęczenie (34%) i duszność (32%); często obserwowano również: biegunkę (29%), pogorszenie objawów IPF (29%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zapalenie oskrzeli (26%) i wysypkę (26%). Natomiast autorzy publikacji podali, iż najliczniej obserwowanym AEs były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i związane ze skórą, które podobnie jak w badaniach CAPACITY, miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego (przypadki 3-4. stopnia wystąpiły u  $\leq$  2% chorych) i rzadko ( $\leq$  2,3%) prowadziły do przerwania terapii. Szczegółowe informacje dot. pozostałych AE raportowanych w badaniach znajdują się w rozdziale 1.5.4.16 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 15. Długookresowa ocena bezpieczeństwa na podstawie połączonych danych z badań ASCEND, CAPACITY, RECAP i PIPF-002 (publikacja Valerye 2014)**

Punkt końcowy	CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP, PIPF-002 (N = 789)	CAPACITY 1, CAPACITY 2	
		PIR (N = 345)	PLC (N = 347)
Mediana okresu ekspozycji na leczenie	2,6 lat	1,4 lat	1,4 lat
Jakiegokolwiek TEAEs	99,7%	98,6%	97,7%
Ciężkie TEAEs; skorygowana częstość występowania*	418 (53,0%); 47,6 przyp./100 pacjentolat	113 (32,8%); 42,7 przyp./100 pacjentolat	109 (31,4%); 44,4 przyp./100 pacjentolat
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	277 (35,1%)**	51 (14,8%)	30 (8,6%)

\* najczęstsze ciężkie TEAEs: pogorszenie (ang. *worsening*) objawów IPF – częstość występowania 7,7 przyp./100 pacjentolat w łącznej populacji badań CAPACITY, RECAP i PIPF-002, oraz 5,6 i 7,6 przyp./100 pacjentolat odpowiednio w grupach PIR 2403 i PLC w badaniach CAPACITY;

\*\* najczęściej leczenie przerywano z powodu pogorszenia (ang. *worsening*) objawów IPF (u 8,7% chorych); pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia u > 1% chorych: nudności (2,3%), wysypka (1,6%), niewydolność układu oddechowego (1,3%);

- **Ocena bezpieczeństwa w okresie 52-72 tyg.**

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki dla badań ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2 oraz SP-2 i SP-3. W ramach niniejszego rozdziału zdecydowano się zaprezentować wyniki pochodzące z 3 pierwszych badań, przede wszystkim ze względu na dłuższe okresy obserwacji (dostępne wyniki do maksymalnie 72 tyg. w CAPACITY vs 52 tyg. w SP-3), ale również ze względu na przeprowadzenie ich w populacji chorych rasy białej. W poniższej tabeli zestawiono wyniki dot. AE (ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane) ogółem, ciężkich oraz prowadzących do przerwania leczenia. Natomiast w przypadku poszczególnych AE (również zestawionych w poniższej tabeli) skupiono się na tych, które w *ChPL Esbriet* wymieniano jako występujące często lub bardzo często, tych dla których uzyskano IS różnice pomiędzy grupami oraz tych, które w badaniach występowały najczęściej. Jeżeli możliwe było przeprowadzenie syntezy ilościowej, prezentowano wyniki metaanaliz badań ASCEND i CAPACITY. Okresy obserwacji dla powyższych badań, dla których przeprowadzono syntezę ilościową, wynosiły odpowiednio 52 tyg. i 72 tyg.

Wyniki uzyskane dla poszczególnych AE w większości potwierdzają informacje zawarte

w *ChPL Esbriet*. Z terapią wnioskowaną technologią związane są takie zdarzenia niepożądane jak (wymieniono jedynie AE, dla których różnice były IS vs PLC):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, dolegliwości żołądkowe, refluks żołądkowo-przełykowy – ryzyko ich wystąpienia było większe w grupie PIR vs PLC 1 [redacted]
- zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej: wysypka, nadwrażliwość na światło – ryzyko ich wystąpienia w grupie PIR było odpowiednio ok. [redacted] raza wyższe w grupie PIR,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: utrata łaknienia, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała - ryzyko ich wystąpienia w grupie PIR było od [redacted] raza wyższe w grupie PIR,
- zaburzenia w obrębie układu nerwowego: zawroty głowy, zaburzenia smaku – ryzyko ich wystąpienia w grupie PIR było odpowiednio ok [redacted] wyższe,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie – ryzyko ich wystąpienia w grupie PIR było odpowiednio ok. [redacted] raza wyższe,
- zaburzenia psychiczne: bezsenność – ryzyko jej wystąpienia w grupie PIR było ok. [redacted] wyższe,
- zaburzenia parametrów laboratoryjnych: zwiększenie aktywności ALT i/lub AST ( $\geq 3 \times$  GGN) – ryzyko ich wystąpienia w grupie PIR było ok. [redacted] wyższe.

[redacted] Dla pozostałych AEs nie uzyskano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PIR vs PLC – badania ASCEND i CAPASITY**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
			PIR	PLC	
AE ogółem	ASCEND	52 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	CAPASITY 2	72 tyg.	171/174 (98)	169/174 (97)	1,01 (0,98; 1,05)
	CAPASITY 1		169/171 (99)	170/173 (98)	1,01 (0,98; 1,03)
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2</b>				
AE ciężkie	ASCEND	52 tyg.	55/278 (19,8)	69/277 (24,9)	0,79 (0,58; 1,09)
	CAPASITY 2	72 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY</b>				
AE prowadzące do przerwania leczenia	ASCEND	52 tyg.	40/278 (14,4)	30/277 (10,8)	1,33 (0,85; 2,07)
	CAPASITY		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY</b>				
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>					
3-go stopnia	Badanie ASCEND				[redacted]
Nudności	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				[redacted]
Wymioty	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				[redacted]
Dyspepsja	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				[redacted]
Biegunka	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				[redacted]
Ból brzucha	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]
Dolegliwości żołądkowe	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]
Refluks żołądkowo-przełykowy	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				[redacted]
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Pogorszenie objawów IPF	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]
Duszność	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]
Kaszel	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
Infekcje górnych dróg oddechowych	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				[redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
			PIR	PLC	
Infekcje układu moczowego	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
<b>Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej</b>					
3-go stopnia	Badanie ASCEND				
Wysypka	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
Świąd	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
Reakcja nadwrażliwości na światło	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Utrata łaknienia ( <i>anorexia</i> )	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
Zmniejszenie apetytu	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
Zmniejszenie masy ciała	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
<b>Zaburzenia w obrębie układu nerwowego</b>					
Zawroty głowy	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
Ból głowy	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
Zaburzenia smaku	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Oslabienie	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
Zmęczenie	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
Obrzęk obwodowy	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Ból pleców	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY				
Ból stawów	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
Bezsenna noc	Metaanaliza badań (fixed effect) ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Uderzenia gorąca	Metaanaliza badań (random effect) ASCEND, CAPASITY				
<b>Zaburzenia parametrów laboratoryjnych</b>					
Zwiększenie aktywności ALT i/lub AST ( $\geq 3 \times$ GGN)	Metaanaliza badań (random effect) ASCEND, CAPASITY				

W ChPL Esbriet w części *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* zamieszczono następujące informacje dot. zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością wątroby:

*U pacjentów poddanych leczeniu za pomocą produktu Esbriet obserwowano ponad trzykrotny wzrost aktywności AlAT i AspAT powyżej górnej granicy normy (GGN). Rzadko wiązało się to z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy. Testy oceny czynności wątroby (AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny) należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia produktem Esbriet, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące. W przypadku znacznego podwyższenia aktywności aminotransferaz wątrobowych dawkę produktu Esbriet należy dostosować lub należy przerwać leczenie zgodnie z poniższymi zaleceniami. U pacjentów z potwierdzonym zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT lub stężenia bilirubiny podczas leczenia konieczne może być dostosowanie dawki w przedstawiony poniżej sposób.*

#### Zalecenia w przypadku zwiększenia aktywności AlAT /AspAT

*Jeśli po włączeniu leczenia produktem Esbriet dojdzie do > 3 do ≤ 5-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze które mogą wpływać na aktywność aminotransferaz, wykluczyć inne przyczyny i ściśle monitorować stan pacjenta. Jeśli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmniejszyć dawkę produktu Esbriet lub przerwać stosowanie leku. Gdy wyniki testów wątrobowych powrócą do normy, można ponownie zwiększyć dawkę produktu Esbriet do zalecanej dawki dobowej, jeśli będzie tolerowana. Jeśli dojdzie do ≤ 5-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy i wystąpią objawy hiperbilirubinemii, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet i nie wprowadzać leku ponownie. Jeśli dojdzie do > 5-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet i nie wprowadzać leku ponownie.*

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) ekspozycja na produkt Esbriet zwiększyła się o 60%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Esbriet u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha) z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na produkt Esbriet. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2. Ponieważ nie oceniano wpływu produktu Esbriet u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować tego produktu u tych pacjentów.

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł****4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowych informacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano się zaprezentować wyniki pochodzące z badań SP-2 i SP-3 odnoszące się do częstości występowania ostrych zaostrzeń IPF. Powyższe badania nie były włączane do analizy głównej w ramach niniejszej AWA (wnioskodawca również traktował je jako uzupełniające), m.in. ze względu na przeprowadzenie ich w populacji chorych rasy azjatyckiej, jednakże uznano, iż ostre zaostrzenia stanowią istotny klinicznie punkt końcowy. Wyniki badań pokazały, że ryzyko wystąpienia ostrych zaostrzeń jest niższe w grupie PIR jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były IS w metaanalizie. Jednakże w badaniu SP-2 wynik porównania PIR vs PLC pokazał IS mniejsze ryzyko wystąpienia przedmiotowego PK w grupie technologii wnioskowanej. Interesujący wydaje się fakt, że w przypadku jednego z kohortowych badań retrospektywnych (*Alhamad 2015*), w którym terapia PIR była porównywana z równoczesną grupą kontrolną ryzyko występowania ostrych zaostrzeń było bardzo zbliżone w obu grupach (RR=1,01; brak IS).

**Tabela 17. Częstość występowania ostrych zaostrzeń IPF – badania SP-2 i SP-3**

Badanie	Okres obserwacji	PIR		PLC		RR (95% CI)	Wynik metaanalizy (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
SP-2	36 tyg.	0/72	0	5/35	14	<b>0,045 (0,003; 0,789)</b>	0,29 (0,01; 8,11), p = 0,4675*
SP-3	52 tyg. <sup>^</sup>	6/108	5,6	5/104	4,8	1,16 (0,36; 3,67)	

\*ocena heterogeniczności danych [random]: p = 0,0295;

Istotny klinicznie PK stanowi również jakość życia chorych, która oceniana była jedynie w badaniu SP-2, gdzie po 9 mies. leczenia nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupą przyjmującą PIR, a PLC wg kwestionariusza CRQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*).

Analitycy Agencji odnaleźli dokument będący listem do redakcji Elsevier (*Campinha 2015*), w którym autorzy opisują 2 przypadki niezgłaszanych wcześniej AEs raportowanych przy zastosowaniu PIR, które wiązały się z doświadczaniem toksyczności leczenia. W pierwszym przypadku obserwowano oczywisty związek pomiędzy leczeniem PIR, a świszczącym oddechem i pogarszającą się dusznością. Były to AE nieraportowane w badaniach CAPSITY i ASCEND. W drugim przypadku obserwowano kliniczne i funkcjonalne pogorszenie stanu chorego oraz nowe obszary zmętnień w badaniu TKWR. Inne przyczyny szybkiego pogorszenia stanu chorego zostały wykluczone. W obu przypadkach zaprzestanie leczenia wiązało się z poprawą stanu zdrowia pacjentów.

**4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Esbriet (data ostatniej aktualizacji: 07.10.2015 r.)

Zgodnie z zapisami *ChPL Esbriet* do często i bardzo często występujących działań niepożądanych należą: zakażenie górnych dróg oddechowych i układu moczowego, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, senna, zaburzenia smaku, letarg, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, niestrawność, nudności, biegunka, choroba refluksowa przełyku; wymioty; rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, zaparcie, wzdęcia, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka, świąd;



rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca, bóle mięśni, bóle stawów, zmęczenie, osłabienie, niepochodzący od serca ból w klatce piersiowej, oparzenia słoneczne.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Esbriet w leczeniu IPF, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (do 6 października 2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 21.04.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono innych informacji, niż przedstawione przez wnioskodawcę.

W swojej analizie wnioskodawca przedstawił informacje zawarte w dokumencie EMA wyniki 6 raportów PSUR, które obejmowały okres do 2014 r. natomiast najbardziej aktualna wersja ChPL Esbriet jest z października 2015 r., co oznacza, iż informacje zawarte w powyższych raportach zostały uwzględnione w ramach ChPL. W związku z powyższym nie przedstawiano informacji pochodzących z przedmiotowych dokumentów w niniejszej AWA.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Esbriet objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

### 4.3. Komentarz Agencji

Warto podkreślić, że produkt leczniczy Esbriet podlegał już wcześniejszej ocenie Agencji w 2013 r. (AWA znak AOTM-OT-4351-3/2013), a zakończyła się ona negatywną rekomendacją Prezesa Agencji. W uzasadnieniu decyzji powoływano się m. in. na trwające wtedy wieloośrodkowe badania i proponowano ponowną ocenę produktu leczniczego Esbriet po upływie dwóch lat (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 3.1.1.3. niniejszej AWA). W porównaniu z poprzednią AWA, w ramach niniejszej uwzględniono dodatkowo wyniki pochodzące z badania ASCEND (wyniki dla 52 tyg.), co umożliwiło przeprowadzenie metaanaliz w sumie z 3 wieloośrodkowych badań RCT, a także zaprezentowano wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIR na podstawie badania RECAP (do [redacted]), będącego fazą przedłużonej dla części pacjentów z badań ASCEND oraz CAPASITY.

W głównych badaniach włączonych do niniejszej AWA stosowanie terapii towarzyszącej było zabronione. W badaniach CAPASITY wyjątek stanowiły krótkie okresy podawania azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny, natomiast w protokole do badania ASCEND podano, iż dozwolone było stosowanie kortykosteroidów i leków stosowanych w terapii IPF pod warunkiem stosowania ich w innym wskazaniu niż IPF. W związku z powyższym, założenie wnioskodawcy o porównaniu PIR z BSC (ang. *best supportive care*), które w badaniach ma odpowiadać grupom PLC, nie jest do końca zasadne, ponieważ nie ma informacji, ażeby chorzy przyjmowali leczenie lub byli poddawani procedurom uznawanym za BSC w IPF. Jedyne informacje dot. stosowania leczenia wspomagającego obejmują stosowanie suplementacji tlenem (u 14-30% chorych w zależności od badania). Warto podkreślić, że w ramach APD wnioskodawcy BSC charakteryzowano jako *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, ekspersi PTChP wskazują systemowe glikokortykosteroidy, zaznaczając, że w niektórych przypadkach konieczna może być interwencja chirurgiczna (w przypadku chorych z IPF przeszczepienie płuc).*

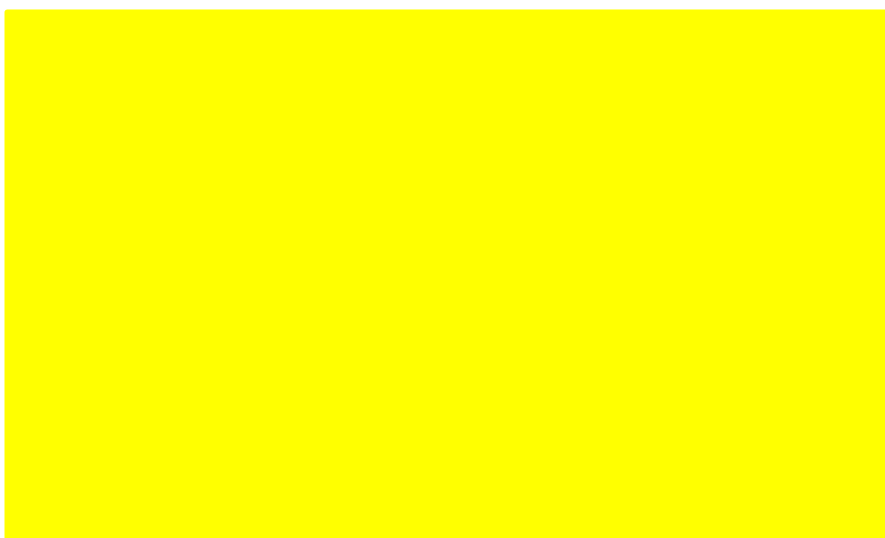
W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki uzyskane w badaniach SP-2 oraz SP-3, jednakże ze względu na fakt, iż przeprowadzone one zostały w populacji rasy azjatyckiej oraz biorąc pod uwagę, że metaanaliza badań ASCEND oraz CAPASITY dot. dłuższych okresów obserwacji (do 120 tyg.), nie przedstawiono wyników tych badań w ramach niniejszej AWA. Ponadto wnioskodawca odnalazł 11 badań nierandomizowanych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii. Ze względu na fakt, iż większość (9) tych badań była retrospektywna oraz ponieważ dostępne są badania wyższej jakości nie zaprezentowano ich wyników w ramach niniejszej AWA.

Warto zwrócić uwagę, że brak jest wyników dot. oceny jakości życia pacjentów z IPF przyjmujących wnioskowaną technologię, które pochodziłyby z wysokiej jakości badań. W ramach swojej analizy wnioskodawca prezentował jedynie dane pochodzące z badania SP-2 (dla 9 mies. okresu obserwacji), gdzie nie uzyskano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W ramach niniejszego rozdziału zdecydowano się zestawić wyniki uzyskane w niniejszej AWA z wynikami zaprezentowanymi dla nintedanibu (NTB) w analizie przedłożonej dla produktu leczniczego Ofev, który był przedmiotem oceny Agencji w analogicznym wskazaniu w 2015 r. (AWA AOTMiT-OT-4351-35/2015, zlecenie w BIP AOTMiT: 107/2015). Należy podkreślić, iż porównanie to charakteryzuje się licznymi ograniczeniami m. in. ze względu na różnice w populacjach włączonych do badań dla NTB oraz PIR. Populacje różniły się bowiem m.in. odsetkiem pacjentów rasy białej w badaniu (ok. 80% w badaniu dla Ofev vs blisko 100% w badaniach dla Esbriet), a także możliwością stosowania terapii współtowarzyszących.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA dla produktu leczniczego Ofev w 12 mies. terapii odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny wynosił 5,8% (dane zbiorcze z badań INPULSIS i TOMORROW). Odsetek zgonów, które wystąpiły po ok. 12 mies. terapii PIR wynosił 3,5% (obliczone z danych surowych dla badań ASCEND i CAPASITY). Wartość uzyskana dla nintedanibu naniesiona została na poniższy wykres (czerwony punkt).

**Wykres 2. Przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych PIR do [ ] – badanie RECAP**



W przypadku wyników odnoszących się do parametru FVC porównanie możliwe było jedynie w przypadku zestawienia wartości bezwzględnej zmiany FVC [%] vs PLC dla obu leków (poniższa tabela). Wyniki metaanaliz wskazują na korzyść zarówno PIR jak i NTB w odniesieniu do PLC. Różnice w wynikach są zbyt małe żeby możliwe było wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności obu leków względem siebie.

**Tabela 18. Bezwzględna zmiana FVC [%] – zestawienie wyników dla NTB i PIR**

Punkt końcowy	Badanie	NTB 150 mg BID		PLC		MD (95% CI)	
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Bezwzględna zmiana FVC [%]	INPULSIS-1	307	-2,8 (6,21)	204	-6,0 (6,21)	3,2 (2,1; 4,3)	
	INPULSIS-2	327	-3,1 (6,99)	217	-6,2 (6,99)	3,1 (1,9; 4,3)	
	TOMORROW	84	-1,04 (9,07)	83	-6,0 (9,29)	4,96 (2,17; 7,75)	
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań INPULSIS, TOMORROW					3,30 (2,52; 4,07) p<0,001	
			PIR		PLC		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana	N	Średnia zmiana	
		ASCEND	278	-6,2	277	-10,9	4,8 (bd.), p < 0,001
		CAPASITY 2	174	-4,4	174	-9,2	-4,8 (bd.), p = 0,0009
		CAPASITY 1	171	-5,0	173	-6,9	-1,9 (bd.), p = 0,0048
	Metaanaliza badań ASCEND, CAPASITY 1, CAPASITY 2					4,0 (bd.), p < 0,0001	

Analizując porównanie PIR vs PLC oraz NTB vs PLC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w obu przypadkach ryzyko ich wystąpienia było istotnie wyższe w grupach terapii aktywnej, a wartości RR były porównywalne (RR=1,4 – 1,5).

Zgodnie z ChPL oba leki charakteryzują się również podobnym profilem bezpieczeństwa, tzn. do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą te, które związane są z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz zaburzeniami

układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, natomiast konkretne AE klasyfikowane w ramach powyższych kategorii są różne dla obu leków.

Analicy Agencji odnaleźli również opracowanie wtórne *Rochweg 2016*, w którym wykonano metaanalizę sieciową mającą na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w IPF w tym PIR i NTB. Do przeglądu włączono następujące badania, w których oceniano PIR lub NTB vs PLC: ASCEND, CAPACITY, SP-2, SP-3, TOMORROW oraz INPULSIS. Wyniki porównania pokazały, że w odniesieniu do śmiertelności oraz występowania SAE (oba w ujęciu rocznym) dwie omawiane technologie są do siebie zbliżone. Szanse wystąpienia tych punktów końcowych były odpowiednio wyższe (dla śmiertelności) i niższe (dla SAE) dla porównania PIR vs NTB, jednakże różnice wynosiły ok. 5% i nie osiągnęły IS. Autorzy opracowania wskazują na brak IS różnic pomiędzy tymi technologiami i zaznaczają, że wykazują one korzyść w stosunku do innych terapii (m. in. potrójnej terapii N-acetylocysteiną, azatiopryną i prednizonem).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy według wnioskodawcy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych, stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

##### Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskodawca wykonał porównanie terapii produktem leczniczym Esbriet (pirfenidon) vs. BSC (ang. *best supportive care* - optymalne leczenie wspomagające), Jednak de facto w modelu dla ramienia BSC przyjęto skuteczność PLC oraz nie naliczono kosztu terapii BSC, a jedynie koszt świadczeń dodatkowych.

##### Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont dożywności, przy założeniu, iż kohorta pacjentów nie będzie żyła dłużej niż 100 lat.

##### Model

Analizę oparto na dostosowanym do warunków polskich modelu centralnym, w którym uwzględniono następujące stany:

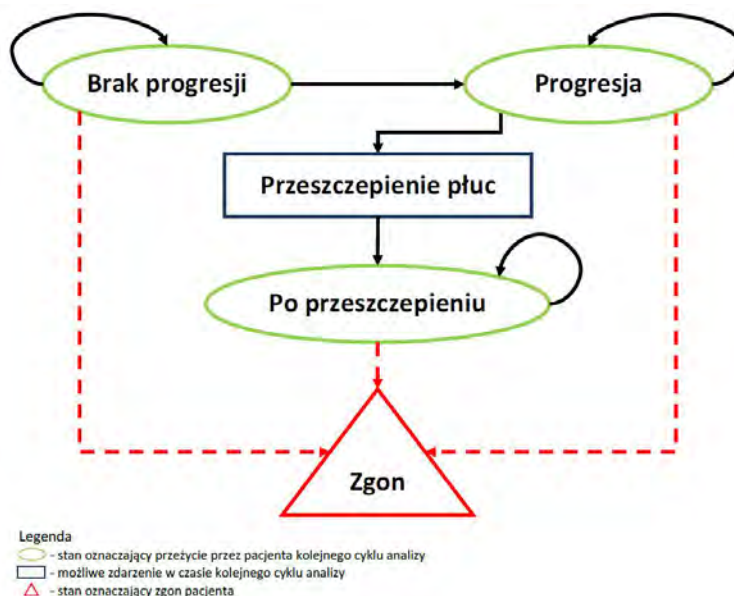
- ✓ Brak progresji
- ✓ Progresja
- ✓ Przeszczep płuc
- ✓ Po przeszczepieniu płuc
- ✓ Zgon

Stanem początkowym jest stan brak progresji. Brak pogorszenia objawów IPF przyjęty został przez wnioskodawcę zgodnie z definicją przyjętą w badaniu ASCEND, tj. nie wystąpienie żadnego z następujących zdarzeń: bezwzględny spadek %FVC o  $\geq 10\%$ , spadek przebytego dystansu w teście 6MWT (test 6-minutowego marszu, 6-minute walk test) o  $\geq 50$  m, lub zgon. Zgodnie z modelem do stanu progresja przechodzą pacjenci, którzy doświadczyli bezwzględnego spadku %FVC o  $\geq 10\%$  lub spadku przebytego dystansu w teście 6MWT o  $\geq 50$  m. Do stanu przeszczep płuc przechodzą pacjenci, którzy w ramach bieżącego cyklu symulacji przeszli przeszczepienie płuc i pozostają w nim aż do przejścia do stanu zgon. Przeszczep płuc jest możliwy u osób poniżej 65 roku życia<sup>2</sup>. Stan zgon jest stanem absorbującym, do którego w kolejnych cyklach pacjenci

<sup>2</sup> Według *Grodzki 2007* najlepsze wyniki osiąga się w grupie chorych będących w przedziale wieku 18–49 lat, przy czym wiek dawcy lub biorcy powyżej 65 lat należy co najistotniejszych czynników ryzyka śmierci do roku po operacji.

przechodzą zgodnie z dynamiką określoną na podstawie krzywych przeżycia. Dla subpopulacji PIR krzywe przeżycia opracowano w oparciu o dane z badań klinicznych, natomiast dla subpopulacji BSC przeżycie modelowane było w oparciu o dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

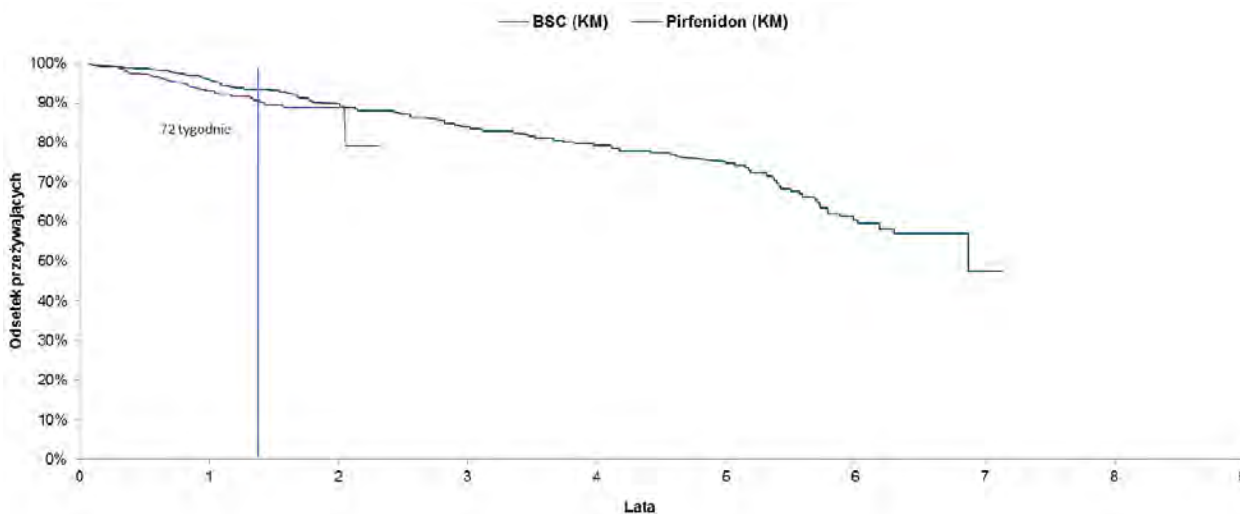


### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną zaimplementowano do modelu na podstawie wyników randomizowanych badań: CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND, RECAP (będącego przedłużeniem badania CAPACITY). Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż *przeżycie chorych z łagodną do umiarkowanej postacią idiopatycznego włóknienia płuc znacznie wykracza poza horyzont dostępnych badań RCT, w celu oceny faktycznych wyników w zakresie przeżycia pacjentów w różnych okresach czasu i w celu prognozowania ich poza okres badań klinicznych, autorzy modelu wykorzystali dane z poziomu pacjenta z badań klinicznych.*

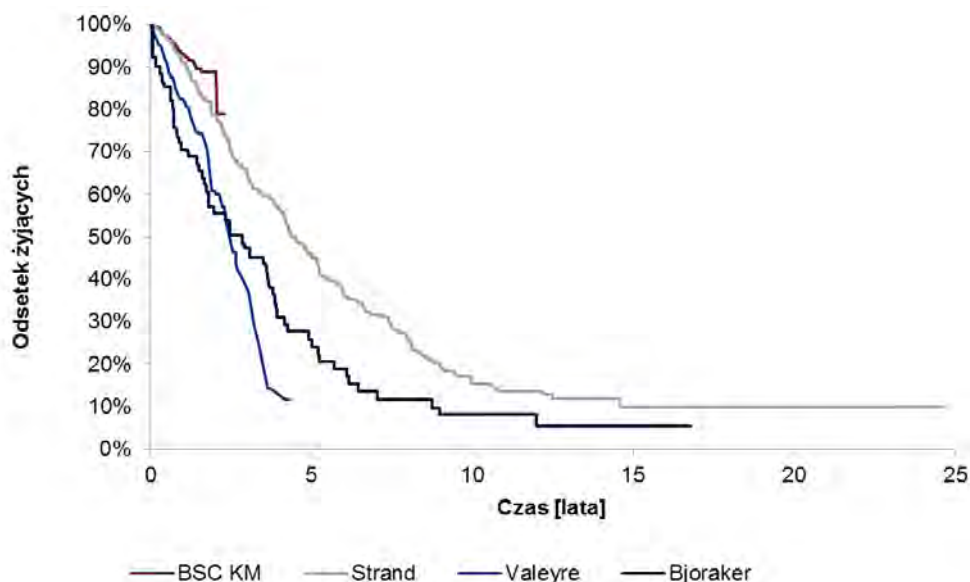
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera – badania ASCEND/CAPACITY/RECAP



Ze względu na ograniczenia danych dla ramienia BSC – krótki okres obserwacji i brak możliwości estymacji w oparciu o dane z ramienia PIR przy założeniu proporcjonalnego hazardu dla krzywych przeżycia, przeprowadzono analizę danych z rejestrów.

Z uwagi na fakt, iż charakterystyka pacjentów z opracowania *Strand 2014* była zbliżona do charakterystyki populacji z badań klinicznych, a dostępne dane dotyczyły najdłuższego okresu i opracowane zostały na podstawie danych najbardziej aktualnych w porównaniu do innych odnalezionych rejestrów, zdecydowano o wykorzystaniu w AE wyników z badania *Strand 2014*. Argumentem za ich wykorzystaniem było również najlepsze dopasowanie krzywych Kaplana-Meiera uzyskanych w tym badaniu i ASCEND/CAPACITY/RECAP dla ramienia BSC.

**Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera z badań i rejestrów (Strand 2014, Valeyre 2013, Bjoraker 1998) dla BSC**

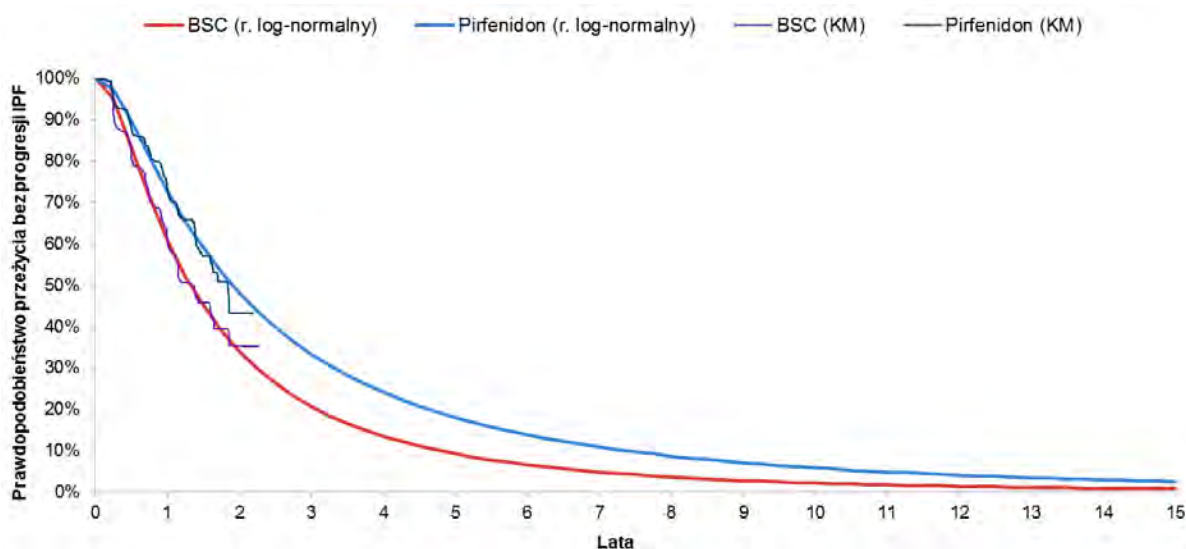


Definicję przeżycia wolnego od progresji oparto o zbiorcze dane z badań ASCEND i CAPACITY, które skalibrowano dla osiągnięcia zgodności z definicją progresji choroby zastosowanej w badaniu ASCEND. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji zostało wykorzystane do ustalenia odsetka osób pozostających w stanie „*brak progresji*” w każdym kolejnym cyklu modelowania.

W związku z ograniczonym horyzontem czasowym, dla którego dostępne są wyniki z badań klinicznych konieczne było ekstrapolowanie danych na horyzont czasowy analizy. Wnioskodawca przetestował dopasowanie następujących rozkładów: rozkład wykładniczy, Weibulla, lognormalny, log-logistyczny. Najlepszy poziom dopasowania danych dot. przeżycia wykazały krzywe określone przy wykorzystaniu rozkładu log-logistycznego. Jednakowoż z uwagi na fakt, iż rozkład log-logistyczny charakteryzował się niską wiarygodnością w aspekcie klinicznym tj. duże odsetki pacjentów pozostawały przy życiu w odległym – przykładowo 25-letnim – horyzoncie czasowym. Przy średnim wieku pacjentów równym około 67 lat w momencie rozpoczęcia badań, ekstrapolacja wyników uzyskanych w oparciu o model log-logistyczny oznaczałaby, że ich przeżycie ogólne jest wyższe, niż w populacji ogólnej osób w podobnym wieku. W związku z powyższym wnioskodawca skorzystał z parametrycznego modelu uzyskanego przy pomocy rozkładu Weibulla, który w ocenie dopasowania był lepszy od modeli z rozkładem wykładniczym i log-normalnym. Natomiast w przypadku danych dot. przeżycia wolnego od progresji wykorzystano rozkład log-normalny.



**Wykres 3. Dopasowanie przeżycia wolnego od progresji do krzywych Kaplana-Meiera (model parametryczny przy rozkładzie log-normalnym)**



Z uwagi na fakt, iż dane o przeszczepach płuc w badaniach ASCEND/CAPACITY i badaniu *Strand 2014* były cenzorowane, konieczne było wykonanie dodatkowych oszacowań prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu płuc dla pacjentów. Na podstawie badań ASCEND/CAPACITY przyjęto odsetek pacjentów poniżej 65 roku życia, przy założeniu, iż wszyscy pacjenci znajdujący się w stanie „progresja” kwalifikują się do przeszczepu płuc oraz uwzględnieniu polskich danych dotyczących prognozowanej liczebności populacji ogólnej w Polsce, a także liczby przeszczepień płuc, oszacowano kwartalne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu płuc. W oparciu o dane z publikacji *Dyszkiewicz 2013* wnioskodawca przyjął założenie, że pięcioletnie przeżycie w grupie chorych po przeszczepie wynosi 60%. Na podstawie powyższego założenia oszacowano wskaźnik śmiertelności po przeszczepie. Natomiast wskaźnik śmiertelności związanej z IPF oszacowano wykorzystując dane o śmiertelności związanej z IPF określone przez autorów modelu obliczeniowego bezpośrednio w oparciu o pełne dane z poziomu pacjentów dla wszystkich danych z badań klinicznych dla pirfenidonu. Zgodnie z tymi danymi, 57,89% zgonów w ramieniu pirfenidonu i 72,22% zgonów w ramieniu BSC związanych było z IPF. W przypadku pacjentów, których zgon związanych był z IPF w analizie wnioskodawcy jednorazowo naliczano koszt leczenia paliatywnego. W analizie przyjęto, iż terapia PIR może być przerwana z powodu działań niepożądanych, decyzji pacjenta, utraty pacjenta z obserwacji lub innych przyczyn. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął założenie, że pacjenci przerywający terapię pirfenidonem otrzymują wyłącznie leczenie objawowe. Skumulowany odsetek pacjentów przerywających terapię PIR dla stanów progresja i brak progresji wnioskodawca oszacował wykorzystując metodę Kaplana-Meiera na podstawie danych z badań ASCEND, CAPACITY oraz RECAP.

#### Uwzględnione koszty

W ramach przeprowadzonej analizy wnioskodawca wyodrębnił następujące kategorie kosztowe:

- ✓ koszty leków (PIR), przy czym nie uwzględniono kosztów leków związanych z BSC,
- ✓ koszty monitorowania choroby,
- ✓ koszty działań niepożądanych,
- ✓ koszty przeszczepienia płuc wraz z leczeniem immunosupresyjnym
- ✓ koszty leczenia u schyłku życia (w przypadku zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc).

**Tabela 19. Koszty uwzględnione w AE [zł]**

Kategoria kosztowa		Koszt	Źródło
Koszty leków (CZN)			
Esbriet 267 mg × 252 kaps.	bez RSS	[ ]	Wniosek o objęcie refundacją
Esbriet 267 mg × 63 kaps.		[ ]	
Esbriet 267 mg × 252 kaps.	z RSS*	[ ]	Propozycja wnioskodawcy

Kategoria kosztowa		Koszt		Źródło
Esbriet 267 mg × 63 kaps.				
Koszty monitorowania choroby				
Testy czynności wątroby		0		Założenie (z uwagi na fakt, iż testy czynności wątroby dostępne są w ramach świadczeń medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej - ryczałt)
Badanie spirometryczne z 6-minutowym testem chodu, Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc		121,58		Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5.12.2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Tomografia komputerowa klatki piersiowej		257,08		
Badanie lekarskie bez badań diagnostycznych		32,73		
Tlenoterapia domowa [zł/dzień]		11,18		Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Koszty leczenia działań niepożądanych, przeszczepu i leczenia u schyłku życia				
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu [zł]		468,00		Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19.08.2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne
Tlenoterapia domowa [zł/dzień]		11,18		Zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Przeszczepienie płuca [zł]		176 453,33		Zarządzenie Nr 31/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne - świadczenia wyspospecjalistyczne
Leki immunosupresyjne [zł/mg]		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Obwieszczenie MZ z dn. 26.08.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
	Prednizon	0,044	0,085	
	Azatiopryna	0,011	0,012	
	Cyklosporyna	0,053	0,056	
Bronchoskopia przez przetokę [zł]		261,80		Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5.12.2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Bronchoskopia fiberoskopowa [zł]				
Bronchoskopia autofluorescencyjna [zł]				
Bronchoskopia – inna [zł]		262,80		
Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii [zł]		65,45		
Wizyta kontrolna z bronchoskopią [zł]		261,80		



Dawkowanie PIR przyjęte w modelu w pierwszych 2 tygodniach określono w oparciu o zalecany schemat dawkowania początkowego (na podstawie ChPL): 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). Dawkowanie PIR po 2 tygodniach przyjęto na podstawie średniego dawkowania w badaniach CAPACITY i ASCEND.

#### Komentarz AOTMiT:

W kosztach monitorowania przedstawionych powyżej nie uwzględniono gazometrii krwi, pulsoksymetrii, klirensu kreatyniny endogennej oraz chirurgicznej biopsji płuca z oceną (badanie obligatoryjne), które są wymienione w projekcie ocenianego PL.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie odnalezionych publikacji naukowych, a także przyjęcia założenia, iż *użyteczność stanu przeszczep płuc jest ekwiwalentna użyteczności stanu brak progresji IPF<sup>3</sup>* w AE przyjęto wartości użyteczności przedstawione w poniższej tabeli. Wnioskodawca przedstawił wytłumaczenie, iż jakość życia pacjentów z IPF raportowana w badaniach klinicznych nie mogła zostać bezpośrednio wykorzystana w modelu ekonomicznym, gdyż dane zostały zebrane na podstawie kwestionariuszy SGRQ i WHO-QoL, które nie zostały dostosowane do charakterystyki zagadnienia klinicznego jakim jest IPF, a także *nie mierzą one użyteczności przypisanych do stanów zdrowia i odzwierciedlających preferencje społeczeństwa dotyczące tych stanów, ale związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów w momencie dokonywania pomiaru*. W związku z powyższym przeprowadzono przegląd systematyczny literatury z zakresu analizowanego zagadnienia.

Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do scenariusza podstawowego

Stan zdrowia	Użyteczność stanu zdrowia	Źródło
Brak progresji IPF	0,756	Średnia ważona danych z badań: PANTHER-IPF, King 2011
Progresja IPF	0,736	Średnia ważona danych z badań: ACE-IPF, STEP-IPF
Przeszczep płuc	0,756	Założenie – wartość stanu przeszczep płuc jest ekwiwalentna użyteczności stanu brak progresji IPF.

#### Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PIR	BSC	PIR	BSC
Koszt leczenia bez RSS [zł]	391 367	22 156	391 376	22 164
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	369 211		369 212	
Koszt leczenia z RSS [zł]		22 156		22 164
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Efekt <sup>4</sup> [QALY]	5,573	3,852	5,573	3,852
Efekt inkrementalny [QALYG]	1,722		1,722	
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	214 447		214 448	

<sup>3</sup> Wnioskodawca wyjaśnił, iż w przeglądzie systematycznym oraz w innych przedstawionych w AE źródłach nie odnaleziono wag użyteczności dla pacjentów z IPF będących po przeszczepieniu płuc.

<sup>4</sup> Oszacowane wyniki w postaci LY to: 7,496 lat przy terapii PIR oraz 5,180 lat przy terapii BSC.

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PIR	BSC	PIR	BSC
ICUR z RSS [zł/QALYG]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PIR w stosunku do stosowania jedynie BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PIR vs. BSC wyniósł [redacted] zł/QALYG przy uwzględnieniu RSS i 214 447 zł/QALYG z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS. Wartość uwzględniająca proponowany RSS znajduje się poniżej progu opłacalności<sup>5</sup>, natomiast wartość ICUR bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej, przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Z uwagi na fakt, iż w chwili przedłożenia analiz obowiązywał inny próg efektywności kosztowej niż obecnie, w ramach obliczeń własnych Agencji (rozdz. 5.3.4.) przedstawiono wyniki kalkulacji ceny progowej przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującego progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALYG).

Tabela 22. Wyniki analizy progowej

Perspektywa	Esbriet 252 kaps.		Esbriet 63 kaps	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przy wartości ICUR z uwzględnieniem RSS oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] za op. 252 kaps i [redacted] za op. 63 kaps. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, która wynosi [redacted] za opakowanie 252 kaps. [redacted] za opakowanie 63 kaps.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją AE przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Wnioskodawca przyjął założenie, iż zakres zmienności w deterministycznej analizie wrażliwości będzie równy wartości percentyli 0,025 i 0,975 (tj. przedział ufności wokół średniej). W przypadkach, gdy odchylenia i błędy standardowe wokół średniej nie były dostępne w literaturze, błąd standardowy obliczano jako 20% wartości oczekiwanej, tj. przy założeniu współczynnika zmienności równego 20%.

Założenia oraz wyniki jednokierunkowej AW znajdują się w analizie wnioskodawcy w rozdz. 4.

Największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego RSS miała zmiana założenia dot. przyjętej stopy dyskontowej (scenariusze 1a-1c), zmiana ta z zależności od przyjętej wartości (od 0% do 5%) spowodowała zmianę wartości wskaźnika ICUR od -28% (scen.1b) do +14% w scenariuszu 1c, w którym zmianie uległo wnioskowanie z analizy, tj. wskaźnik ICUR osiągnął wartość powyżej progu opłacalności kosztowej.

Drugą znaczącą zmianę odnotowano w scenariuszu 5b, w którym zwiększono liczbę tabletek PIR na dzień z 7,88 na 9 – czyli na wartość wynikającą z dawkowania wskazanego w *ChPL Esbriet*, co spowodowało wzrost wartości wskaźnika ICUR o +14% oraz zmianę wnioskowania z analizy.

Na poniższym wykresie przedstawiono wpływ zmiany poszczególnych parametrów na wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego.

<sup>5</sup> Aktualna wartość progu opłacalności: 125 955 zł/QALYG

<sup>6</sup> 125 955 zł/QALYG

## Wykres 4. Wynik analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	Skuteczność terapii wnioskowanej została wykazana w oparciu o wyniki publikowanych badań dla PIR, natomiast przebieg choroby dla ramienia BSC modelowany był w oparciu o dane z rejestru na podstawie publikacji <i>Strand 2014</i> , którą to zidentyfikowano na podstawie przeglądu literatury i konsultacji z ekspertami. Szczegóły znajdują się w rozdz. 2.12.3 AE wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni. Komentarz pod tabelą.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.13.3 AE wnioskodawcy
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Horyzont analizy wynosi 33 lata, przy średnim wieku wejścia do modelu równym 67 lat, modelowany maksymalny czas życia może wynosić 100 lat, jednak biorąc pod uwagę uwzględnioną śmiertelność w praktyce pacjenci przebywają w modelu krócej.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Podczas prowadzonej weryfikacji zwrócono uwagę na wysoką medianę przeżycia w modelu wynoszącą 4,75 lat dla BSC oraz ok 8 lat dla PIR. W opracowaniu *Ziora 2010* odnaleziono informację, iż pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. W rejestrach pacjentów zidentyfikowanych przez wnioskodawcę mediana przeżycia chorych na IPF wynosi: 4,4 roku *Strand 2014*, 2,34 roku *Valeyre 2013* oraz 2,85 roku *Bjoraker 1998*. W opinii Konsultanta Krajowego mediana przeżycia chorych na IPF wynosi 3,5 roku. Powyższe informacje wskazują na dłuższe przeżycie pacjenta w modelu wnioskodawcy. Warto jednak zauważyć, iż odnalezione źródła nie zawierały informacji z najnowszych badań klinicznych. Warto także zwrócić uwagę iż, w badaniu RECAP (będącym fazą przedłużoną badania CAPACITY) mediana przeżycia dla ramienia PIR wyniosła [ ] lat, przy maksymalnym czasie obserwacji w badaniu równym [ ] lat.

*W badaniach ASCEND/CAPACITY około 1,8% pacjentów w grupie leczonej pirfenidonem i 1,3% w grupie otrzymującej placebo otrzymało przeszczep płuc.* Wnioskodawca uznał, iż różnica pomiędzy odsetkami jest na tyle niewielka, iż zasadne jest przyjęcie założenia, że zastosowane leczenie nie ma wpływu na prawdopodobieństwo otrzymania wyżej wymienionego świadczenia. Jednak z uwagi na fakt, iż w grupie PLC w badaniu odsetek osób otrzymujących przeszczep płuc był niższy, przyjęcie powyższego założenia może wiązać się z podwyższeniem kosztu terapii BSC w modelu wnioskodawcy.

W rekomendacji wydanej przez PBAC w 2015 roku oceniano analizę dot. produktu leczniczego Esbriet. Przyjęty w ocenianej przez PBAC AE horyzont czasowy, wynosił 16 lat, co jest okresem, krótszym niż przyjęty w AE wnioskodawcy. Jednak biorąc pod uwagę, iż uwzględnione w AE wnioskodawcy prawdopodobieństwo przeżycia powoduje, iż średnio pacjent nie przebywa w modelu do końca horyzontu, przyjęty horyzont czasowy uznano za poprawny. W AE ocenianej przez PBAC analogicznie jak w przedłożonej analizie modelowanie kohorty BSC oparto na danych z publikacji *Strand 2014*, jednak przyjęto odmienny sposób modelowania, gdyż dla okresu początkowego wykorzystano dane z badania klinicznego, dla kolejnych lat dane z publikacji, a na końcu horyzontu czasowego ekstrapolowano dane z publikacji *Strand 2014*. W rekomendacji PBAC zwrócono uwagę, iż dane historyczne z publikacji *Strand 2014* mogą zaniżać wyniki BSC w stosunku do wyników BSC z badań klinicznych.

Wybrana technika analityczna oraz dobrany w AE komparator, w związku z charakterystyką problemu decyzyjnego w opinii analityków Agencji zostały dobrane w sposób właściwy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące częstości wykonywania poszczególnych badań określone zostały na podstawie przeprowadzonych przez autorów modelu konsultacji z ekspertami zajmującymi się leczeniem pacjentów z populacji docelowej, nie zaś na podstawie zapisów projektu PL. Powyższe może stanowić ograniczenie wiarygodności wnioskowania z AE.

Dane, na których oparto modelowanie ramienia BSC zaczerpnięto z publikacji *Strand 2014*. Wybór publikacji wnioskodawca umotywiował najdłuższym okresem, z którego dane były dostępne, a także zbliżoną charakterystyką populacji z opracowania *Strand 2014* w stosunku do populacji z badań klinicznych. Analitycy Agencji przychylają się do poprawności powyższego argumentu, jednak zwrócono uwagę na stosunkowo wysoką medianę przeżycia, którą uzyskano na podstawie przedmiotowych danych. Dodatkowo, mediana przeżycia pacjentów otrzymujących BSC (4,75 roku) w modelu okazała się wyższa od mediany przedstawionej w publikacji *Strand 2014* (4,5 roku), a dodatkowo w pozostałych odnalezionych przez wnioskodawcę publikacjach mediana przeżycia nie przekraczała 3 lat.

Warto jednak zwrócić uwagę, iż w odnalezionej przez wnioskodawcę publikacji *Loveman 2015* mediana przeżycia ogółem (OS) wyniosła 50 miesięcy (4,17 roku) dla pacjentów leczonych PIR, co znacznie odbiega od długości przeżycia pacjentów w ocenianej AE (ok 8 lat).

Również w AE wnioskodawcy zwrócono uwagę na osiągnięte mediany przeżycia, tłumacząc, że *pacjenci w modelu żyją dłużej niż pacjenci w innych odnalezionych badaniach obserwacyjnych, przy czym ocena wskaźników przeżycia w tych badaniach była jednym z kryteriów odrzucenia ich jako danych dla oceny*

przeżycia w ramieniu BSC, w związku z czym zaobserwowane rozbieżności są oczekiwanym rezultatem. Powyższe może wiązać się z oszacowaniem zarówno wyższej wartości kosztów jak i efektów.

Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty leków, monitorowania progresji choroby, leczenia działań niepożądanych, przeszczepienia płuc oraz leczenia u schyłku życia (w przypadku zgonu związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc). W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do PL, co biorąc pod uwagę, iż wybranym komparatorem jest BSC jest kosztem różniącym w opinii Agencji należało przyjąć. Powyższe stanowi ograniczenie wiarygodności analizy, z uwagi na fakt, iż może wiązać się z niedoszacowaniem kosztu terapii PIR.

Zwrócono także uwagę, iż w analizie po 2. tygodniu przyjęto dawkowanie dla PIR na podstawie rzeczywistego zużycia leku w badaniach CAPACITY i ASCEND, podczas gdy dawka rekomendowana w ChPL jest wyższa od podawanych w badaniach klinicznych. Wnioskodawca wyjaśnił, iż wynika to z faktu możliwości zredukowania dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Wnioskodawca przeprowadził testowanie scenariusza uwzględniającego maksymalną dawkę w ramach analizy wrażliwości. Zmiana parametru spowodowała wzrost wartości współczynnika ICUR o 14% oraz zmianę wnioskowania z analizy, tj wartość współczynnika ICUR wyniosła 135 604 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS, co jest wartością powyżej obecnie obowiązującego progu opłacalności.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach przeprowadzonej AE wnioskodawca wykonał walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz analizę konwergencji. Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona poprzez wprowadzenie wartości skrajnych i zerowych dla danych wejściowych, jako dodatkowy element walidacji wewnętrznej wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca zestawiał wyniki analizy z wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych/rejestrów. Zauważono, iż *wyniki pacjentów w ramieniu PIR wskazują na znacznie wyższe przeżycie niż wyniki z badań obserwacyjnych dla naturalnego przebiegu choroby*, co wyjaśniono faktem *włączenia do modelowania efektu zmniejszenia śmiertelności w grupie leczonej z zastosowaniem PIR*. W ramieniu BSC mediana przeżycia również była wyższa w modelu wnioskodawcy niż w odnalezionych publikacjach. Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż *ocena wskaźników przeżycia w tych badaniach była jednym z kryteriów odrzucenia ich jako danych dla oceny przeżycia w ramieniu BSC*.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie opublikowanych analiz ekonomicznych związanych ze stosowaniem PIR w terapii IPF. Przegląd został wykonany dwukrotnie (pierwotnie w marcu 2014 r., aktualizacja w październiku 2015 r.). Ostatecznie odnaleziono 3 publikacje: *NICE TA282* (rekomendacja NICE dot. oceny zastosowania PIR w leczeniu łagodnej do umiarkowanej IPF – została szerzej opisana w rozdz. 9), *Loveman 2014 i Loveman 2015*. W analizie ocenianej w publikacji *NICE TA282* rozważano porównania PIR vs. BSC oraz PIR vs. N-acetylocysteina + azatropina + kortykosteroidy, natomiast w analizie *Loveman 2015* wykonano porównanie m.in. PIR vs. BSC (pozostałe porównania wykonane w analizie *Loveman 2015* nie dotyczą przedmiotu niniejszej AWA). Zarówno w analizie wnioskodawcy jak i odnalezionych publikacjach zastosowano dożywotni horyzont czasowy. Natomiast w przyjęte w odnalezionych analizach stopy dyskontowe to 3,5% - różnica względem przedłożonej AE (stopy dyskontowe na poziomie 3,5% oraz 5% odpowiednio dla efektów oraz kosztów) wynika z wymagań narzucanych przez Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych.

W ramach oceny spójności zewnętrznej analitycy Agencji dokonali porównania wyników ocenianej AE z wynikami oszacowanymi dla porównania NTB vs. PIR w AE dla produktu leczniczego Ofev (załącznik nr 3 do AWA nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015).

**Tabela 24. Zestawienie oszacowania wartości QALY dla PIR**

	Wynik dla PIR z analizy dla leku Esbriet	Wynik dla PIR z analizy dla leku Ofev
QALY	5,573	■

Powyższa rozbieżność może wynikać z różnej struktury przedstawionych modeli. W modelu wnioskodawcy wartości użyteczności przypisane były do stanów zdrowia „*brak progresji*”, „*progresja*”, „*przeszczep płuc*”, natomiast w modelu załączonym do wniosku dla produktu leczniczego Ofev wartości użyteczności przypisane były do stanów zdrowia określonych przez FVC%, a następnie wartość ta była odpowiednio obniżana o wartość odpowiadającą występującym działaniom niepożądanym. Dodatkowo warto zwrócić uwagę, iż w AE Ofev wykorzystano wyniki dla skuteczności pochodzące z porównania pośredniego dla NTB vs PIR.



W związku z faktem, iż w odnalezionej analizie ekonomicznej *Loveman 2015* wykonano m.in. porównanie PIR vs. BSC poniżej przedstawiono wyniki z odnalezionej analizy wraz z wynikami oszacowanymi w ocenianej AE.

**Tabela 25. Zestawienie efektów dla porównania PIR vs. BSC**

Analiza	AE wnioskodawcy		AE <i>Loveman 2015</i>	
	PIR	BSC	PIR	BSC
Interwencja				
Efekt [QALY]	5,573	3,852	3,34	2,98
Efekt inkrementalny [QALYG]	1,722		0,36	

Przyjęte w analizie *Loveman 2015* wartości użyteczności to: 0,80 dla stanu brak progresji, 0,74 dla stanu z progresją, ubytek wynikający z zaostrzenia to 0,2, natomiast wartość dla stanu po przeszczepie płuc zależna była od czasu, który upłynął od przeszczepu i wynosiła 0,71 dla okresu 0-6 mies. po przeszczepie, 0,72 dla okresu 7-18 mies. po przeszczepie, 0,70 dla okresu 19-36 mies. po przeszczepie i 0,68 powyżej 36 miesięcy od przeszczepu. Natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto wartość użyteczności równą 0,756 dla stanu brak progresji, 0,736 dla stanu progresja i 0,756 dla stanu przeszczep płuc. Zatem wyższą wartość użyteczności dla stanu „brak progresji” przyjęto w AE *Loveman 2015*, natomiast dla stanu związanego z przeszczepem płuc wartość użyteczności jest znacznie wyższa w ocenianej AE.

Powyzsza rozbieżność w wartościach QALY może także wynikać z przyjętych danych dotyczących przebiegu choroby w ramieniu BSC, który to modelowano na podstawie publikacji *Strand 2014*. W publikacji tej mediana przeżycia wyniosła 4,5 roku, natomiast w modelu wnioskodawcy w ramieniu BSC ok 4,75 lat. Należy jednak zwrócić uwagę na medianę OS osiągnięta w modelu dla PIR, która wyniosła ok 8 lat, co jest już wartością znacznie przewyższającą wartości dotyczące mediany przeżycia przedstawiane w innych odnalezionych publikacjach tj. 4,17 lat przy terapii PIR w *Loveman 2015* oraz średni czas przeżycia pacjenta z IPF 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania pomimo prób leczenia zgodnie z opracowaniem *Ziora 2010*. Należy jednak zwrócić uwagę, iż opracowanie *Ziora 2010* odnosi się do leczenia prednizonem, azatiopryną i cyklofosfamidem. Warto także zwrócić uwagę, iż AE *Loveman 2015* oparto na wynikach badania CAPACITY, nie uwzględniono wyników badania RECAP, które to jest przedłużeniem badania CAPACITY. Natomiast w analizie wnioskodawcy uwzględniono metaanalizę opartą na badaniu CAPACITY, ASCEN, a także wyniki z badania RECAP, uwzględniając najnowsze wyniki badań klinicznych.

W niniejszej AWA wykazano efektywność kosztową terapii PIR vs. BSC, autorzy analizy *Loveman 2015* wskazują na brak efektywności kosztowej dla terapii PIR vs. BSC, przy czym należy zwrócić uwagę, iż analiza *Loveman 2015* wykonana dostosowana do warunków systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii, a dodatkowo nie uwzględniono w niej wyników badań fazy przedłużonej dla PIR.

W modelu nie uwzględniono stanu zaostrzenie objawów, który był uwzględniony zarówno w analizie przedłożonej wraz z wnioskiem dla produktu leczniczego Ofev, jak i w analizie *Loveman 2015*. W analizie wnioskodawcy uwzględniono jednak stan progresja, który bezpośrednio wiąże się z pogorszeniem stanu chorego.

Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie przedłożonej wraz z wnioskiem były analogiczne jak uwzględnione w modelu ocenianym przez NICE. W analizie ocenianej przez NICE komparatorem było m.in. również BSC, horyzont czasowy równy był 60 lat, natomiast przyjęta stopa dyskontowa wynosiła 3,5%. Analiza oceniana przez NICE odnosiła się do trzech modeli: pierwszy oparto na wynikach badania CAPACITY, w drugim uwzględniono nowe dane z badania RECAP będącego przedłużoną fazą badania CAPACITY. W odpowiedzi na konsultacje, podmiot odpowiedzialny przedstawił trzeci model, w którym dodano wiek i płeć jako niezależne zmienne towarzyszące równaniu regresji zastosowanemu do oszacowania ryzyka hospitalizacji oraz zgonu. Jednakże odnotowano brak poprawy dopasowania regresji dla powyższych parametrów w stosunku do poprzednich modeli.

Oprócz powyższej rekomendacji NICE, zidentyfikowano również rekomendację SMC, która została wydana w 2013 r. Niemniej jednak, należy zauważyć, iż w chwili jej opracowywania nie były dostępne wyniki z fazy przedłużonej badania CAPACITY. W związku z czym wiele niepewności wymienionych w tejże rekomendacji wiąże się z brakiem dodatkowych wyników, które uzupełniono w ramach tegoż badania. W związku z powyższym wątpliwości te nie miały zastosowania do ocenianej AE i nie zostały przytoczone w niniejszej AWA. Natomiast założenia dotyczące komparatora oraz stopy dyskontowej w ocenianym przez SMC modelu były tożsame z wymienionymi powyżej, tj. jako komparator wybrano BSC, przyjęta stopa dyskontowa to 3,5%. Zbliżony był również horyzont czasowy, który równy był 30 lat (vs 33 lata w AE wnioskodawcy).



W modelu do analizy ekonomicznej, ocenianej w rekomendacji CADTH z 2015 r. (powtórnej rekomendacji dla PIR z uwzględnieniem AE bazującej na wynikach z najnowszych badań), uwzględniono wyniki badań CAPACITY, ASCEND oraz RECAP. W rekomendacji tej zwrócono uwagę na stosunkowo wysoki przyjęty odsetek dyskontynuacji terapii PIR (50% w 4 roku do 85% w 10 roku modelu), który to w efekcie może wpływać na zniżenie kosztów PIR, który jest głównym składnikiem kosztów całkowitych. Analogiczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia PIR zostały uwzględnione w AE wnioskodawcy. W związku z powyższym można uznać, iż również w przypadku przedłożonego zachodzi analogiczne ograniczenie jak wskazane w rekomendacji CADTH.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą PKB *per capita*, a w konsekwencji zmianą progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji opublikowaną w komunikacie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z dn. 12.11.2015 r. analitycy Agencji wykonali obliczenia własne dla ceny progowej, przy uwzględnieniu obowiązującego na dzień ukończenia niniejszej AWA progu opłacalności kosztowej (obecnie obowiązujący próg wynosi 125 955 zł/QALYG.).

**Tabela 26. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla ceny progowej [zł]**

Opakowanie		Oszacowanie wnioskodawcy dla progu opłacalności 119 577 zł		Oszacowanie Agencji dla progu opłacalności 125 955 zł	
		252 kaps.	63 kaps.	252 kaps.	63 kaps.
Cena progowa za op.	Z RSS				
	Bez RSS				

W AE wnioskodawcy uwzględniono dla ramienia BSC hospitalizację rozliczaną poprzez świadczenie *Hospitalizacja w trybie jednodniowym*, natomiast w opinii analityków zasadnym było by uwzględnienie hospitalizacji rozliczanej w ramach JGP. Dodatkowo, dla ramienia PIR badania lekarskie rozliczane powinny być w ramach PL, nie zaś świadczenia W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu. W związku z tym do modelu zaimplementowano koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2015/DGL. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości wykonano dodatkowe oszacowania uwzględniające powyższe założenia.

**Tabela 27. Wyniki obliczeń własnych Agencji, przy zmianie kosztów monitorowania, wariant dla RSS**

Parametr	PIR	BSC
Koszty terapii [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekty [QALY]	5,573	3,852
Efekt inkrementalny [QALYG]	1,722	
ICUR [zł/QALYG]		

Zaimplementowane zmiany wpłynęły na wzrost wskaźnika ICUR, jednak nie zmieniły wnioskowania z analizy, tj. terapia PIR opłacalna vs BSC w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Ponadto analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić zestawienie kosztów stosowania leku Ofev i Esbriet. W przypadku Ofev przedział cenowy tworzą ceny hurtowe dla dwóch różnych opakowań leku. Dla leku Esbriet przedział cenowy obejmuje ceny zależne od cyklu leczenia (inne dla cyklu 1, a inne dla kolejnych). Warto zauważyć, że ostatecznie maksymalne ceny dla obu leków są porównywalne względem siebie.

**Tabela 28. Porównanie kosztu 3-miesięcznej terapii lekiem Ofev i Esbriet**

Produkt leczniczy	3- miesięczny koszt stosowania* [zł]	
	z RSS	bez RSS
Ofev (CH/op.)**		
Esbriet		

\* przy uwzględnieniu jedynie kosztów produktu leczniczego;

\*\* wartość ceny hurtowej za opakowanie leku (obejmujące 30-dniową terapię) pomnożona przez 3 miesiące;

## 5.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków Agencji wnioskowanie z przedłożonej analizy ekonomicznej ograniczone jest m.in. niedopasowaniem częstości wykonywania poszczególnych badań do projektu wnioskowanego PL. Nie uwzględniono również kosztów włączenia pacjentów do PL. W związku z faktem, iż wybranym komparatorem jest BSC, koszt włączenia do PL jest to kosztem różniącym i może wiązać się z częściowym niedoszacowaniem kosztów całkowitych.

W trakcie prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano rozbieżność oszacowań efektu QALY z AE wnioskodawcy z oszacowaniami z innych odnalezionych analiz, w tym analizy ekonomicznej ocenianej w ramach AWA dla leku Ofev. Przedstawiony przez wnioskodawcę wynik oszacowania jest wyższy zarówno w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w opracowaniu dla produktu leczniczego Ofev jak i analizy *Loveman 2015*. Powyższe może wynikać z faktu, iż w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badania RECAP, które nie były dostępne w chwili ukończenia prac nad wskazanymi analizami, jak i uwzględniono wyniki metaanalizy badań ASCEND i CAPACITY.

Zwrócono także uwagę na stosunkowo wysoką medianę przeżycia pacjentów w modelu, która również przewyższa wyniki z innych odnalezionych publikacji. Warto jednak zwrócić uwagę, iż jako dane wejściowe do modelu dla ramienia BSC wykorzystano dane z badania *Strand 2014*. W badaniu tym osiągnięto medianę przeżycia równą 4,5 roku, co jest wynikiem znacznie wyższym od mediany przedstawionej w innych publikacjach, jednak jak wyjaśnił wnioskodawca w publikacji przedstawiono dane o najdłuższym horyzoncie czasowym, spośród odnalezionych publikacji i dlatego też zostały one uwzględnione w ramach przedłożonej AE.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku, w ramach zaproponowanego programu lekowego: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)*”.

##### Perspektywa

#### 1. płatnika publicznego (NFZ):

Ze względu na fakt, iż wnioskuje się o finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach właściwego PL, jej sposób refundacji nie wiąże się z współpłaceniem świadczeniobiorcy. Dlatego też w AWB przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy NFZ. Należy jednak zauważyć, iż w przypadkach leków immunosupresyjnych, stosowanych po przeszczepie płuc, część kosztów ich zakupu ponosi pacjent (ze względu na ryczałtowy poziom odpłatności, obowiązujący dla tych leków). W związku z powyższym w ramach przedłożonej analizy przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W AWB wnioskodawcy przyjęto 4 letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2019 –przewidywany początek refundacji PIR to 1 stycznia 2016 r. Warto również zauważyć, iż wskazany horyzont przekracza okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata), tym niemniej uwzględnienie dłuższego horyzontu jest zasadne ze względu na osiągnięcie równowagi w rynku wg oszacowań przedstawionych w analizie, po w 4. i 5. roku od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla PIR.

##### Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejącym, w którym PIR nie jest refundowany ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym PIR jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)*”.

W sc. nowym założono, iż Esbriet będzie stosowany u części chorych na IPF zgodnie z prognozowanymi, stopniowo zwiększającymi się udziałami w rynku. Prognozę przejścia rynku określono w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę (na podstawie ekstrapolacji danych z rynków europejskich). Wyniki tegoż scenariusza zostały przedstawione w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego złożonego mechanizmu RSS oraz bez niego (jego szczegóły zostały opisane w rozdz. 3.1.2.3 niniejszej AWA).

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Scenariusze różniły się między sobą oszacowaniem liczebności populacji chorych włączonych do terapii PIR (przyjęto różne odsetki przejmowania rynku przez PIR w poszczególnych latach horyzontu). Złożenia dot. oszacowania populacji w scenariuszach skrajnych zostały opisane w AWB wnioskodawcy (w rozdz. 1.1.3.3). Natomiast oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantie podstawowym zostały opisane w kolejnym rozdz. AWA.

Należy pamiętać, iż w ramach przedłożonej AWB przyjęto, iż zarówno w scenariuszu aktualnym jak i nowym założono, iż stosowane jest BSC. Tym niemniej istotnym jest fakt, iż przyjęto, że koszt BSC jest równy 0 zł. Oznacza to, iż nie uwzględniono kosztów żadnych leków stosowanych jako BSC, co może budzić wątpliwości w świetle wskazań, iż w leczeniu wspomagającym chorych na IPF stosuje się m.in. leki stosowane we chorobie

refluksowej przetyku (GERD), gdyż stanowi ona jedną z chorób współistniejących u chorych na IPF. Pomimo powyższego w przedłożonej AWB (a także AE) nie uwzględniono kosztów leczenia inhibitorami pompy protonowej. [IZWOZ 2015] Założono bowiem, iż w ramach BSC pacjenci otrzymują jedynie tlenoterapię oraz są hospitalizowani w przypadku zaostrzeń choroby. Warto tu również zauważyć, iż w AWB przyjęto, że odsetek pacjentów wymagających tlenoterapii jest jednakowy, niezależnie od stosowanego leczenia i wynosi ( ).

Istotnym założeniem jest również przyjęcie zużycia zasobów dla monitorowania progresji choroby na podstawie konsultacji z zagranicznymi ekspertami, przeprowadzonymi na etapie konstruowania modelu centralnego. Powyższe ogranicza wiarygodność modelu, ponieważ powoduje, iż zużycie tych zasobów (a więc częstość przeprowadzania poszczególnych badań, tj. badanie czynności wątroby, czy funkcji płuc, TKWR) nie są dostosowane do schematu stosowania tych badań wskazanego w uzgodnionym projekcie PL. Szczegółowy komentarz zamieszczono w dalszej części AWA.

W przedłożonym modelu przyjęto również założenie, iż opakowanie startowe (63 kaps.) wnioskowanego leku jest stosowane jedynie w pierwszym cyklu, natomiast w kolejnych cyklach stosowane jest już jedynie opakowanie zawierające 252 kaps.

Powyższe może potencjalnie zawyżać koszty stosowania PIR, gdyż zgodnie z PL (a tym samym z ChPL) możliwe jest stosowanie tego opakowania również w dalszych cyklach, jeżeli u pacjenta doszło do przerwania terapii na co najmniej 14 dni.

W ramach AWB przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) względem oszacowania wielkości populacji pacjentów włączanych w danym roku do PL. Nie testowano t wpływu zmiany innych parametrów na wyniki analizy.

Na podstawie informacji zawartych w papierowej wersji AWB dot. oszacowania wielkości populacji docelowej można stwierdzić, iż w ramach oszacowania populacji założono, iż w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej do PL będą kwalifikowaniu chorzy, którzy obecnie mają zdiagnozowane IPF, natomiast w kolejnych latach horyzontu uwzględniono jedynie nowozdiagnozowanych pacjentów, których liczbę określono bazując na współczynniku zapadalności. W latach 2017-2019 nie uwzględniono natomiast populacji pacjentów, którzy będą kontynuowali terapię po włączeniu do programu w poprzednim roku. Niemniej jednak na podstawie analizy przedłożonego modelu do AWB widoczne jest, iż koszty są oszacowane przy uwzględnieniu również pacjentów kontynuujących terapię. W modelu założono równomierny podział pomiędzy kwartałami (3-mies. cyklami modelu) łącznej liczby pacjentów nowowłączanych do PL w ramach jednego roku.

### **Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy**

Obecnie wnioskowany produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie PIR refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)*”.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu dla utworzenia nowej grupy limitowej wskazał, iż w chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, a więc grupy, do której zgodnie z wymogami Ustawy refundacyjnej mógłby trafić Esbriet.

## **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Populacja**

Podstawą do oszacowania liczebności populacji docelowej było określenie liczby ludności w oparciu o dane GUS (ekstrapolacja trendu z okresu 2008- 2014 dla liczby osób powyżej 18 r.ż.). Ze względu na ograniczone dane epidemiologiczne dla Polski oraz duże rozbieżności pomiędzy wskaźnikami epidemiologicznymi dla poszczególnych krajów europejskich, w AWB wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej oparto ostatecznie na wskazaniach polskich ekspertów praktyki klinicznej w dziedzinie pneumologii i alergologii<sup>7</sup>. Na tej podstawie określono, iż chorobowość IPF w Polsce jest równa zaś zapadalność . Opierając się na powyższych wartościach oszacowano właściwe wskaźniki epidemiologiczne w przeliczeniu na liczebność populacji Polski w 2014 r. (szczegółowe wartości w tabl. 9 AWB wnioskodawcy). Na podstawie konsensusu

<sup>7</sup> Początkowo przeprowadzono badanie ankietowe, w którym wzięli udział: dot. wskazania wskaźników epidemiologicznych oraz liczby chorych, którzy zostaną włączeni do wnioskowanego PL. Jednakże ze względu na znaczne rozbieżności wskazań zdecydowano się na wykorzystanie danych ustalonych w ramach panelu doradczego (ang. *advisory board*).

ekspertów określono również odsetek chorych na IPF w stopniu łagodnym ( ) do umiarkowanego ( ) – wykorzystane następnie do oszacowań w wariacie podstawowym. Odsetki te zostały określone przy założeniu kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL, określonych jako FVC>50% oraz DLco>30%.

Na podstawie opinii ekspertów określono również oszacowanie odsetka chorych, którzy w rzeczywistości otrzymają terapię PIR. Opinia panelu doradczego wskazywała, iż PIR będzie docelowo stosowany u chorych, kwalifikujących się do leczenia w PL, przy czym udział PIR w terapii będzie stopniowo (w sposób liniowy) zwiększał się do osiągnięcia wskazanej wartości przez okres 5 lat. Ostatecznie w analizie przyjęto jednak wartości określone w horyzoncie 4-letnim ( chorych w 4 roku) i taką również długość horyzontu przyjęto.

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono kategorie kosztowe, które zostały również uwzględnione w przedłożonej AE:

- ✓ koszt PIR,
- ✓ koszty monitorowania choroby,
- ✓ koszty działań niepożądanych,
- ✓ koszty przeszczepienia płuc,
- ✓ koszt leczenia u schyłku życia (w przypadku zgony związanego z IPF).

Szczegółowy opis uwzględnionych kategorii kosztowych został przedstawiony w AWA w rozdz. 5.1.2. Jediną różnicą dot. wartości przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w AWB oraz AE jest fakt uwzględnienia w ramach AWB wszystkich zapisów zaproponowanego złożonego mechanizmu RSS ( ), który to mechanizm nie został uwzględniony w ramach przedłożonej AE. Wszystkie wyniki AWB przedstawione w poniższym rozdziale zostały oszacowane przy uwzględnieniu całości zapisów RSS.

Najważniejszym ograniczeniem przyjętych założeń, jest fakt, iż w ramach analizy nie uwzględniono kosztów leków stosowanych w ramach BSC, natomiast uwzględniono koszt leczenia działań niepożądanych w ramieniu BSC i PIR, do którego kalkulacji uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. Założenia te według analityków Agencji nie są właściwe i powodują niesłuszne naliczanie niewłaściwych kosztów. Nie doliczono również kosztów monitorowania leczenia PIR w ramach PL, które uwzględniałyby wskazaną w nim częstość przeprowadzania poszczególnych badań diagnostycznych oraz kosztów przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Szczegółowy komentarz znajduje się w dalszej części AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	636	178	179	179
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	Min: 65 Prawd: 115 Max: 238	Min: 42 Prawd: 64 Max: 104	Min: 66 Prawd: 97 Max: 120	Min: 90 Prawd: 129 Max: 131

\* **Komentarz Agencji:** Przedstawiono liczbę pacjentów nowo włączanych do PL. Wyniki AWB uwzględniają jednakże również pacjentów, którzy kontynuują leczenie po włączeniu w poprzednim roku (na podstawie przeprowadzonego modelowania).

W poniższej wyniku przedstawiono wyniki AWB wnioskodawcy. Koszty sumaryczne zostały zaokrąglone do setek złotych.

**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ (PLN)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	244 700	561 400	834 540	1 197 173	244 700	561 400	834 540	1 197 173
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>244 700</b>	<b>561 400</b>	<b>834 500</b>	<b>1 197 200</b>	<b>244 700</b>	<b>561 400</b>	<b>834 500</b>	<b>1 197 200</b>
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty wnioskowanego leku	7 273 053	14 325 246	19 939 774	27 564 409				
Koszty pozostałe	151 218	342 782	545 180	815 646	151 218	342 782	545 180	815 646
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>7 424 300</b>	<b>14 668 000</b>	<b>20 485 000</b>	<b>28 380 100</b>				
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku	7 273 053	14 325 246	19 939 774	27 564 409				
Koszty pozostałe	-93 529	-218 597	-289 360	-381 526	-93 529	-218 597	-289 360	-381 526
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>7 179 500</b>	<b>14 106 600</b>	<b>19 650 400</b>	<b>27 182 900</b>				

W wariantcie analizy bez RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esbriet w ramach uzgodnionego projektu PL w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego od ok. 7,2 mln zł w pierwszym roku do 27,2 mln zł w czwartym roku finansowania.

W wariantcie AWB przy uwzględnieniu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esbriet w ramach przedmiotowego PL w wariantcie podstawowym, również spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio od ok. [redacted].

Główną częścią składową wykazanego wzrostu wydatków płatnika publicznego jest koszt wnioskowanego leku. Objęcie PIR refundacją spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o maksymalnie 2934% (w wariantcie bez RSS).



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na brak danych literaturowych, umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej, wnioskodawca wykorzystał konsensus polskich ekspertów praktyki klinicznej, zawarty na <i>advisory board</i> . Należy zauważyć, iż ze względu na powyższe wiarygodność tegoż oszacowania może być niepewna.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął, iż równowaga w rynku zostanie osiągnięta po 4 latach. Niemniej jednak w świetle podkreślonej w przedłożonej AWB niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. <i>unmet medical need</i> ) jaka zachodzi dla pacjentów z IPF, wydaje się iż prawdopodobnym jest szybsze ustalenie się równowagi w rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia te uzasadniono przedstawiając dane dot. szybkości przejmowania rynku w innych krajach Unii Europejskiej (Wykres 2 AWB wnioskodawcy), zaś w samej analizie uwzględniono odsetki wskazane przez ekspertów w ramach panelu doradczego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie jest możliwe wysnuć wniosków w oparciu o dane NFZ, gdyż obecnie nie funkcjonuje żaden program lekowy dedykowany pacjentom z IPF, zaś rozpoznania w zakresie J84.1. nie są sprawozdawane do NFZ, co umożliwiłoby jednoznaczne zidentyfikowanie liczby chorych z IPF.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK?	Deklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości nie pokrywają zakładanej w analizach sprzedaży. Dla opakowania 63 kaps. we wniosku deklaruje się 100, 80 i 80 opakowań dla lat 2016-2018 (z modelu wynika, iż zapotrzebowanie wyniesie 112, 63 i 95 op.) Natomiast dla opakowania 252 kaps. we wniosku zadeklarowano dostawę 700, 1560 i 1740 op. dla powyższych lat (z modelu wynika, iż zużycie wyniesie może 819, 1659 i 2307 op.) We wniosku o refundację nie zadeklarowano liczby opakowań pokrywających zapotrzebowanie dla IV roku przyjętego horyzontu czasowego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie rozdz. 3.1.2.3. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę wariantów skrajnych, dot. liczby pacjentów włączonych do PL.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej, która będzie włączana do PL została określona na podstawie opinii ekspertów (wariant podstawowy). Należy zauważyć, iż jest ona ściśle zależna od uwzględnionych odsetków dot. rozpowszechnienia chorych rzeczywiście leczonych PIR. Zostały one ustalone na drodze konsensusu ekspertów klinicznych, tym niemniej należy zauważyć, iż ustalenia z *advisory board* dotyczyły 5-letniego horyzontu, który ostatecznie został skrócony w ramach przedmiotowej analizy do 4-let. Jednocześnie nie zastosowano korekty, która dostosowywałaby wskazane przez ekspertów odsetki do krótszego horyzontu.

Spowodowało to, iż w ostatnim roku horyzontu rzeczywiste rozpowszechnienie stosowania PIR przyjęto na poziomie [redacted], nie zaś [redacted], jak to wskazali eksperci dla ostatniego roku. Powyższe powoduje, iż liczba nowozdiagnozowanych pacjentów, włączanych do przedmiotowego PL może w rzeczywistości być większa niżeli ta wskazana przez wnioskodawcę, co skutkowałoby zwiększeniem wysokości kosztów ponoszonych przez NFZ, względem tych wykazanych przez wnioskodawcę w AWB. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, przyjęcie 4-letniego horyzontu czasowego, w przypadku wskazania, dla którego podkreśla się *unmet medical need*. Mając na uwadze powyższe możliwym jest fakt, iż wskazane wydatki NFZ wzrosną szybciej niżeli wskazano to w przedłożonej AWB. Należy również zauważyć, iż porównując oszacowania populacji docelowej wskazanej w przedłożonej analizie względem oszacowań wielkości populacji przedstawionych w AWA dla leku Ofev (nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015), przy zbliżonych kryteriach kwalifikacji do wnioskowanych PL, oszacowania przedstawione w niniejszym raporcie są niższe (dla pierwszego roku horyzontu) niż we wspomnianej AWA. Liczby pacjentów są również dużo niższe względem tych zaprezentowanych w AWA dla wnioskowanego leku, przygotowanej w 2013 r. (nr: AOTM-OT-4351-3/2013). W ramach ówczesnych ocenianych analiz oszacowania liczebności populacji wynosiły 343 w pierwszym roku refundacji do 663 w 3 roku refundacji, co znacznie przewyższa wielkość populacji docelowej uwzględnionej w ramach obecnie ocenianej AWB, nawet w wariancie maksymalnym (238 pacjentów włączonych do programu w 1. roku refundacji). Powyższe wskazuje, iż przyjęta w ramach niniejszego raportu populacja może być znacznie zaniżona i dlatego też przedstawione wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

W ramach weryfikacji modelu zidentyfikowano również błędy dot. zużycia zasobów w ramach monitorowania IPF (analogiczna uwaga, dot. niedostosowania uwzględnionego zużycia zasobów do PL znajduje się w rozdz. AWA dot. weryfikacji AE). Ponadto w przypadku sc. nowego dla PIR nie uwzględniono w koszcie przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związanego z wykonaniem programu, w ramach której to wizyty możliwe byłoby wydanie opakowania PIR. W przedłożonym modelu uwzględniono niezależnie od stosowanej terapii (a więc scenariusza) koszt badania lekarskiego bez testów diagnostycznych, którego uwzględnienie w opinii analityków Agencji właściwe byłoby jedynie dla BSC, nie zaś dla PIR. Wątpliwości budzi również fakt uwzględnienia w ramach oszacowania kosztu działań niepożądanych jedynie kosztów hospitalizacji realizowanych w ramach programu lekowego (niezależnie od tego czy pacjent jest leczony PIR czy BSC). Naliczanie takiego kosztu hospitalizacji zasadne jest natomiast jedynie w przypadku leczenia PIR, czyli pacjenta włączonego do PL. Z uwagi na powyższe analitycy Agencji wykonali obliczenia własne, przy założeniach analogicznych jak wskazano w rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził jedynie analizę wariantów skrajnych w odniesieniu do oszacowania liczebności populacji docelowej. Założenia wariantu minimalnego i maksymalnego zostały opisane w rozdz. 6.1.2. AWA. W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki obydwu wariantów. W celu zachowania przejrzystości zapisów przedstawiono oszacowanie jedynie dla pierwszego oraz ostatniego roku przyjętego horyzontu czasowego (wskazującego skrajne wartości wydatków NFZ z perspektywy płatnika publicznego).

Tabela 32. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	IV rok	I rok	IV rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>7 179 500</b>	<b>27 182 900</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant minimalny</b>				
<b>Koszty wnioskowanego leku</b>	4 117 383	18 168 522	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty pozostałe</b>	-52 949	-253 146	-52 949	-253 146
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>4 064 400</b>	<b>17 915 400</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant maksymalny</b>				
<b>Koszty wnioskowanego leku</b>	15 123 303	39 308 198	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty pozostałe</b>	-194 482	-534 098	-194 482	-534 098
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>14 928 800</b>	<b>38 774 100</b>	[redacted]	[redacted]

W wariantcie minimalnym analizy bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esbriet w ramach uzgodnionego projektu PL spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego od ok. 4,1 mln zł w pierwszym roku do ok. 17,9 mln zł w czwartym roku finansowania. Natomiast przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wydatki NFZ wzrosną o: [redacted] odpowiednio w I oraz IV roku finansowania

W wariantcie maksymalnym analizy bez uwzględnienia RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Esbriet w ramach uzgodnionego projektu PL spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego od ok. 14,9 mln zł w pierwszym roku do 38,8 mln zł w czwartym roku finansowania. Natomiast przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wydatki NFZ wzrosną o: [redacted] odpowiednio w I oraz IV roku finansowania.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Tabela 33 Obliczenia własne Agencji w odniesieniu do korekty kosztów monitorowania i hospitalizacji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	IV rok	I rok	IV rok
<b>Wariant podstawowy wnioskodawcy</b>				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>7 179 500</b>	<b>27 182 900</b>	[redacted]	[redacted]
<b>Obliczenia Agencji</b>				
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>7 263 300</b>	<b>27 447 800</b>	[redacted]	[redacted]

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia dot. przyjętych wysokości kosztów wizyt związanych z monitorowaniem leczenia oraz kosztów hospitalizacji wykonano obliczenia własne. W wyniku powyższych zmian doszło do względnego niewielkiego zwiększenia wydatków płatnika publicznego (o 1%). Niewielki wpływ na wysokość wydatków całkowitych jest związany z faktem, iż na ponoszony koszt inkrementalny wpływa przede wszystkim koszt refundacji PIR.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przedłożonej AWB wykazały wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem refundacją wnioskowanego leku. Źródłem ponoszonych kosztów była przede wszystkim refundacja wnioskowanego leku. W każdym z wariantów stwierdzono wzrost wydatków płatnika publicznego względem sc. istniejącego. Ze względu na niepewność dot. oszacowania liczebności docelowej pacjentów (opisano w rozdz. 6.3.1.) możliwym jest, iż wykazany wzrost wydatków płatnika publicznego może być znacznie wyższy.

Dalszym ograniczeniem przedłożonej analizy jest nieuwzględnienie zużycia zasobów w ramach monitorowania pacjentów we wnioskowanym programie lekowym, jak również błędy dot. kosztów hospitalizacji. Niemniej jednak, zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, korekta tych kosztów ma niewielki wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego. Należy jednakże pamiętać, iż w ramach tychże obliczeń nie uwzględniono dostosowania zużycia zasobów do tego wynikającego z zapisów programu lekowego. Obliczenia dotyczyły bowiem jedynie modyfikacji przyjętych kosztów.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być:

- objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: cetuksymab – Erbitux;
- objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept – Enbrel.

Wnioskodawca uzasadnia wybór tych leków ze względu na bliski termin wygaśnięcia ochrony patentowej (2016 r. dla obu leków).

Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym (lata 2016-2019) zgodnym z horyzontem czasowym, przyjętym w przedłożonej AWB.

Wnioskodawca powołując się na Art. 13 ust. 6 pkt.1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, definiuje wysokość urzędowej ceny zbytu pierwszych odpowiedników preparatów referencyjnych na poziomie nie przekraczającym 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Analogicznie, oznacza to, iż wysokość limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych dostępnych w ramach jednej grupy limitowej obniżyłaby się o min. 25%.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane uwolnione środki wynikające z rozpoczęcia refundacji odpowiedników produktów Erbitux oraz Enbrel, przy założeniu stałego zużycia leków w horyzoncie analizy.

**Tabela. 19. Uwolnione środki po wprowadzeniu refundowanych odpowiedników produktów Erbitux i Enbrel. – prognoza w horyzoncie 1 roku**

Scenariusz	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Koszt mg substancji czynnej [zł/mg]	Łączne wydatki płatnika [zł]
<b>Produkt Erbitux</b>			
Stan aktualny (refundowany produkt Erbitux)	2 155 829	8,9586	19 313 212
Stan po objęciu refundacją odpowiedników dla leku Erbitux – prognoza	2 155 829	6,7190	14 484 909
<b>Uwolnione środki</b>			<b>- 4 823 303</b>
<b>Produkt Enbrel</b>			
Stan aktualny (refundowany produkt Enbrel)	4 286 882	20,9790	89 934 500
Stan po objęciu refundacją odpowiedników dla leku Enbrel - prognoza	4 286 882	15,7343	67 450 875
<b>Uwolnione środki</b>			<b>- 22 483 625</b>
<b>Suma uwolnionych środków</b>			<b>- 27 311 928</b>

Wnioskodawca oszacował wysokość uwolnionych środków w przypadku wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu leczniczego Erbitux na poziomie – 4 823 303 zł rocznie oraz dla leku Enbrel - 22 483 625 zł rocznie. Łączna suma uwolnionych środków wyniosła ok. 27,3 mln zł rocznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano relacje względem przyrostu wydatków spowodowanych objęciem refundacją produktu Esbriet (przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS), a uwolnionymi środkami wynikającymi z wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Erbitux i Enbrel.

**Tabela 20. Bilans wydatków płatnika (lata 2015-2018)**

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Uwolnione środki [zł]	Bilans wydatków [zł]
2015		-27 311 928	
2016			
2017			
2018			

**Komentarz Agencji:** W tabeli zaprezentowano inny zakres dat niż te pod kątem, których przeprowadzono AWB oraz AR. Taka rozbieżność jest prawdopodobnie omyłką pisarską. Można przypuszczać, iż wnioskodawca miał na uwadze okres 2016-2019 r.

Uwolnione środki przewyższają znacznie oszacowany w wariantcie podstawowym przyrost wydatków płatnika publicznego spowodowany objęciem refundacją produktu Esbriet w ramach PL „*Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)*”. Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania pozwalają na uwolnienie środków, które przewyższają wzrost kosztów wynikający z AWB przy realizacji PL.

Dla wariantu maksymalnego AWB uwolnione oszczędności nie będą wystarczające do pokrycia kosztów ponoszonych przez płatnika w 3 roku refundacji (2018), gdyż koszty inkrementalne dla tego roku wynoszą [redacted] (bilans wydatków: koszty w wysokości [redacted] zł). Należy również wziąć pod uwagę, że zgodnie z komentarzem analityka Agencji przedstawionym w rozdz. 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*, oszacowania populacyjne przedstawione w AWB mogą być zaniżone w związku z czym oszacowane koszty również obarczone są niepewnością.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci, od których Agencja otrzymała opinie nie wskazali uwag odnoszących się bezpośrednio do treści uzgodnionego projektu PL.

Kryteria kwalifikacji do PL, który przedłożony był wraz z wnioskiem dla produktu leczniczego Ofev obejmowały zapisy, które nie znalazły się we wnioskowanym dla Esbriet PL. Kryteria włączenia do leczenia NTB obejmowały m. in. takie zapisy jak: FEV1/FVC>0,7, określenie górnej granicy dla parametru DLco jako 79%, czy określenie klirensu kreatyniny  $\geq 30$  ml/min. Ponadto badania przy kwalifikacji w PL dla Esbriet nie uwzględniają (w porównaniu z PL dla Ofev): badania przedmiotowego (parametry życiowe), oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej (jednakże uwzględniona jest ogólna morfologia krwi), EKG (powtarzanego w ramach monitorowania leczenia) oraz testu ciążowego u kobiet. Kryteria wykluczenia z programu dla Ofev obejmowały również zapis dot. obniżenia wartości DLco o 15%, do którego to parametru nie odnoszono się w PL dla Esbriet.

Produkt leczniczy Esbriet podlegał już ocenie Agencji w 2013 r. Warto zauważyć, że wnioskowany PL różni się niektórymi zapisami od poprzedniego m. in. w zakresie (wymieniono najważniejsze zmiany):

- kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu:
  - różna wartość wskaźnika DLco ( $\geq 30\%$  obecnie vs  $\geq 35\%$ ),
  - w obecnym PL nie uwzględniono warunków dot. wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej, jednakże przy poprzedniej ocenie Agencji warunek ten budził duże zastrzeżenia, w związku z czym jego pominięcie wydaje się zasadne,
- kryteriów wyłączenia pacjentów z programu:
  - zapisy wnioskowanego PL nie uwzględniają spadku wartości DLco jako kryterium wykluczenia,
- badań przeprowadzanych przy kwalifikacji:
  - obecny projekt programu nie uwzględnia takich badań jak: RTG klatki piersiowej, bronchoskopia, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowego oraz 6-minutowy marsz z oceną wymiany gazowej (ostatni parametr stanowi jeden z punktów końcowych we włączonych przez wnioskodawcę do AKL badaniach),
  - dodatkowo włączono takie badania jak: klirens kreatyniny endogennej, morfologia krwi, pulsoksymetria (opcjonalnie zamiast gazometrii).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji dot. zapisów wnioskowanego PL:

- jednym z badań przy kwalifikacji jest nieobligatoryjna chirurgiczna biopsja płuc z oceną. Warto przeanalizować zasadność wskazywania konkretnej metody przeprowadzenia biopsji;
- biorąc pod uwagę konieczność oceny przy kwalifikacji m.in. aktywności AlAT i AspAT oraz bilirubiny, a także biorąc pod uwagę zapisy *ChPL Esbriet* dot. specjalnych środków ostrożności, które należy zachować u pacjentów z zaburzeniami wątroby klasyfikowanymi wg Childa-Pugha, należy rozważyć zasadność oceny niewydolności wątroby wg powyższej klasyfikacji jako kryterium wyłączenia z programu;
- należy poddać analizie konieczność uwzględniania w badaniach przy kwalifikacji takich procedur jak gazometria krwi lub pulsoksymetria czy morfologia krwi, gdyż nie znajdują one odzwierciedlenia w kryteriach kwalifikacji do programu. Ewentualna konieczność ich wykonywania powinna być uwzględniona w kryteriach kwalifikacji.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Esbriet (pirfenidon) we wskazaniu w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie 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/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.04.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „*pirfenidon(e)*” oraz „*Esbriet*”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację warunkową oraz 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na poprawę stanu zdrowia pacjentów, obniżenie wskaźnika FVC (ang. *forced vital capacity*), a także redukcję zgonów spowodowanych IPF. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak długoterminowych wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu u pacjentów z IPF. W 5 rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Kryteria rekomendacji w większości przypadków były tożsame z zapisami wnioskowanego PL. Jedynie dla rekomendacji NICE oraz SMC określono górną wartość parametru FVC wynoszącą 80%. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Esbriet (pirfenidon)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Rekomendacje pozytywne</b>		
CADTH 2015*	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna.</b> Ponowna rekomendacja w leczeniu pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>forced vital capacity</i> (FVC) <math>\geq</math> 50%;</li> <li>• ustabilizowany przebieg choroby, spadek FVC <math>&lt;</math> 10% (min. 12 mies. przed kwalifikacją do terapii)</li> <li>• przerwanie terapii, jeśli FVC spadnie o <math>\geq</math> 10% w przeciągu 12-mies. okresu otrzymywania leczenia.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki badań ASCEND wskazują, iż terapia PIR skutkuje istotną klinicznie poprawą stanu zdrowia (ocenianą poprzez parametr FVC) w porównaniu z PLC;</li> <li>• Wyniki metaanalizy trzech badań RCT (CAPACITY-1, CAPACITY-2 i ASCEND) przedstawiają redukcję wszystkich przyczyn śmiertelności oraz zgonów spowodowanych przez IPF przy zastosowaniu terapii pirfenidonem w porównaniu do placebo</li> </ul>
HAS 2015	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna.</b> Finansowanie jest ograniczone do refundacji szpitalnej i aptecznej, po spełnieniu przez chorego określonych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>forced vital capacity</i> (FVC) <math>\geq</math> 50%;</li> <li>• DL<sub>CO</sub> <math>\geq</math> 30%.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zauważalna niewielka kliniczna wartość dodana w przypadku PIR;</p>
SMC 2013	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna.</b> Komisja wydała pozytywną decyzję refundacyjną dot. leku Esbriet u pacjentów z FVC <math>\leq</math> 80% wartości należącej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pirfenidon redukuje parametry funkcji płuc związanych z IPF w porównaniu do PLC.</p>
NICE 2013	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Kryterium funkcji płuc FVC pomiędzy 50% a 80%. Zalecane przerwanie terapii pirfenidonem w przypadku osób, u których nastąpił postęp choroby.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Rekomendacje negatywne</b>		
<b>PBAC 2015</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja negatywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Wątpliwości związane z efektywnością kosztową.
<b>NCPE 2013</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja negatywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Brak długoterminowych danych klinicznych oraz fakt, iż produkt był nieefektywny kosztowo.
<b>IQWIG 2011</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja negatywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono dodatkowych korzyści ze stosowania pirfenidonu.
<b>Rekomendacje warunkowe</b>		
<b>Zorginstituut Nederland 2013</b>	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> <b>Warunkowa rekomendacja.</b> Ze względu na wysokie koszty produktu leczniczego, zalecane jest dodanie go do projektu pilotażowego.

\* **CADTH 2013 - Rekomendacja negatywna.** Uzasadnienie: Brak znaczących dowodów definiujących lek jako korzystnie wpływający na zmniejszenie śmiertelności i poprawę jakości życia w przypadku chorych na IPF.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Belgia	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Bułgaria	Brak w obrocie		
Chorwacja	Brak w obrocie		
Cypr	0%	produkt nie jest refundowany	nie zawarto
Czechy	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Dania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Estonia	Brak w obrocie		
Finlandia	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Francja	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Grecja	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Hiszpania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Holandia	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Irlandia	Brak w obrocie		
Islandia	Brak w obrocie		
Liechtenstein	Brak w obrocie		
Litwa	Brak w obrocie		
Luksemburg	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto
Łotwa	Brak w obrocie		
Malta	Brak w obrocie		
Niemcy	100%	refundacja szpitalna i apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Norwegia	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Portugalia	Brak w obrocie		
Rumunia	Brak w obrocie		
Słowacja	Brak w obrocie		
Słowenia	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Szwajcaria	Brak w obrocie		
Szwecja	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie zawarto
Węgry	Brak w obrocie		
Wielka Brytania	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie zawarto

<b>Państwo</b>	<b>Poziom refundacji</b>	<b>Warunki i ograniczenia refundacji</b>	<b>Instrumenty dzielenia ryzyka</b>
Włochy	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	zawarto, ale objęte są klauzulą poufności i nie mogą być ujawniane osobom trzecim, w tym Roche Polska

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Esbriet jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich krajach, w których Esbriet jest objęty refundacją, finansowanie jest ograniczone do refundacji szpitalnej i/lub aptecznej. W większości krajów nie zawarto instrumentu dzielenia ryzyka, wyjątek stanowią Włochy.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 36. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>1. Samoistne włóknienie płuc (SWP_IPF) jest przewlekłe postępującą chorobą ograniczoną, prowadząca do restrykcyjnych zaburzeń wentylacji płuc, niewydolności oddechowej, inwalidztwa i przedwczesnego zgonu. Mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie 3,5 roku, a zaledwie 37% chorych przeżywa 5 lat. Rokowanie istotnie pogarsza wystąpienie nagłego zaostrzenia choroby (częstość 5-15%/rok). Śmiertelność z powodu zaostrzenia wynosi 50%. Do niedawna nie było skutecznych leków, które wpływałyby na zwolnienie postępu choroby.</p> <p>2. Poszukiwanie skutecznego leku dla chorych na IPF trwało ponad 20 lat. Wiele z leków, którymi wcześniej próbowano leczyć SWP, nie przynosiło pożądanego efektów. Na podstawie najważniejszych badań klinicznych silnie negatywną ocenę ekspertów (oznaczającą, że terapia nie powinna być stosowana w ogóle u chorych z IPF) uzyskało wiele badanych leków, między innymi glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii, GKS+azatiopryna (AZA), badanie PANTHER_IPF, interferon gamma (badanie INSPIRE), etanercept. Słabo negatywną rekomendację ekspertów (oznaczającą, że terapia nie powinna być stosowana u większości, ale mogłaby być stosowana u mniejszości chorych z IPF) otrzymały między innymi: terapia potrójna GKS+AZA+NAC (n-acetylocysteina) – badanie –BUILD-1, BUILD-2, warfaryna (ACE-IPF).</p> <p>3. W roku 2015 na podstawie wyników badań klinicznych międzynarodowi eksperci towarzystw naukowych wprowadzili do wytycznych rekomendację pozytywną warunkową dla dwóch leków przeciwwłóknieniowych, które są skuteczne w terapii SWP. Jednym z nich jest pirfenidon – Esbriet. Badania CAPACITY 004 i 006 oraz ASCEND są badaniami rejestracyjnymi dla pirfenidonu. W roku 2011 po opublikowaniu wyników badania CAPACITY (004 i 006) Europejska Agencja ds. LEKÓW (EMA) zezwoliła w 2011 roku na stosowanie pirfenidonu w Europie. Agencja Żywności i Leków (FDA) po wykonaniu trzeciego badania wielośrodowego ASCEND (016), które potwierdziło wyniki badania CAPACITY 004, zezwoliła na stosowanie leku pirfenidon (Esbriet) w roku 2014.</p> <p>4. W wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że po leczeniu pirfenidonom uzyskano istotne spowolnienie progresji IPF wyrażone np. tempem spadku wybranych parametrów czynnościowych płuc np. bezwzględnej wartości pojemności życiowej (badania Azuma czy Taniguchi) czy też za miarę tempa spadku FVC przyjęto zmianę wartości należącej (CAPACITY, ASCEND). Stosowanie pirfenidonu wywierało znamienne statystycznie korzystny wpływ na przebyty dystans w teście 6-min. chodu w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo (CAPACITY, ASCEND). Istotne pozytywne działanie terapii pirfenidonom wykazano w odniesieniu do czasu przeżycia</p>	<p>brak</p>	<p>Uważam, że Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112 oraz Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129 powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J 84.1)”. Wskazaniem do podawania leku jest samoistne włóknienie płuc – SWP (IPF and. Idiopathic pulmonary fibrosis). Po uzyskaniu refundacji na pirfenidon zostanie stworzona szansa na skuteczne leczenie chorych na IPF, jakiej nie mogliśmy dotychczas im zaoferować. Należy nadmienić, że pirfenidon jest już refundowany w innych krajach Europy Zachodniej i niektórych Europy Wschodniej.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<i>wolnego od progresji choroby (CAPACITY 004, ASCEND). Łączna analiza wyników badań rejestracyjnych wykazała znamienne statystycznie wpływy na zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek powodu oraz z powodu choroby podstawowej.</i> <i>5. Lek wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa.</i>		

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112, Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129, stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w ramach PL „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD10 J84.1)” został przekazany do Agencji dnia 16.03.2016 r. pismem znak PLR.4600.2992.2015.5.BR w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Produkt leczniczy Esbriet podlegał już wcześniejszej ocenie Agencji w 2013 r. (AWA znak AOTM-OT-4351-3/2013), a zakończyła się ona negatywną rekomendacją Prezesa Agencji. W uzasadnieniu decyzji powoływano się m. in. na trwające wtedy wielośrodkowe badania i proponowano ponowną ocenę produktu leczniczego Esbriet po upływie dwóch lat. W porównaniu z poprzednią AWA, w ramach niniejszej uwzględniono dodatkowo wyniki pochodzące z badania ASCEND (wyniki dla 52 tyg.), co umożliwiło przeprowadzenie metaanaliz w sumie z 3 wielośrodkowych badań RCT, a także zaprezentowano wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PIR na podstawie badania RECAP (do [REDAKTOWANE]), będącego fazą przedłużonej dla części pacjentów z badań ASCEND oraz CAPASITY.

### Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-włóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Za tradycyjny podział ciężkości IPF przyjmuje się klasyfikację choroby na: „łagodną”, „umiarkowaną” i „ciężką”. Pomimo, iż nie określono jednoznacznych wartości wskaźników DL<sub>CO</sub> oraz FVC, aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DL<sub>CO</sub> 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej. Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (*idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r. ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r. ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/ 100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/ 100 tys./ rok. Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator dla pirfenidonu przyjęto BSC. Założono, iż w badaniach dla pirfenidonu, ramię w którym pacjentom podawano placebo (PLC) traktuje się jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC).

Należy także zauważyć, iż zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej nie rekomenduje się stosowania substancji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: azathioprinum, cyclophosphamidum, methylprednisolonum.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy skuteczności wykonano metaanalizy wyników pochodzących z 3 badań RCT (ASCEND, CAPASITY-1 i CAPASITY-2). W zakresie klinicznych punktów końcowych analizowano wpływ terapii PIR na śmiertelność. Ryzyko wystąpienia zgonu podczas terapii PIR było istotnie statystycznie niższe niż w przypadku grupy PLC (stanowiło ok. 0,5 – 0,6 ryzyka w grupie PLC). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dane literaturowe podają, że od momentu rozpoznania średni czas przeżycia chorego wynosi 2,5 – 3,5 roku u chorych nieleczonych.

W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dot. innych niż kliniczne punktów końcowych. Wyniki uzyskane w 6MWT wskazywały na istotnie statystycznie mniejszą redukcję tego dystansu w grupie PIR (średni

dystans uzyskiwany po zastosowaniu PIR był o 25 m dłuższy). W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, przy zastosowaniu wspólnej def. dla *progresji choroby* dla badań, ryzyko wystąpienia progresji w grupie PIR stanowiło 66% ryzyka w grupie PLC. Wszystkie wyniki metaanaliz uzyskane dla punktów końcowych związanych z FVC wskazywały na korzyść wnioskowanej technologii.

Porównanie skuteczności wnioskowanej technologii ze skutecznością produktu Ofev (w odniesieniu do parametrów FVC i odsetka zgonów) nie wykazało znaczących różnic pomiędzy przedmiotowymi interwencjami. Powyższe potwierdzają wnioski płynące z odnalezionej opracowania wtórnego z metaanalizą *Rochweg 2016*.

### Analiza bezpieczeństwa

Długookresowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie populacji chorych połączonej z badań CAPACITY 1, CAPACITY 2, RECAP i PIPF-002. Analiza obejmowała chorych, którzy w badaniach CAPACITY przyjmowali dawkę 2403 mg/dz., natomiast pacjenci z pozostałych badań włączani byli pod warunkiem przyjęcia co najmniej jednej dawki leku. Tak skumulowane wyniki zostały zestawione z tymi, które uzyskano jedynie w badaniach CAPACITY. Pomimo dłuższego okresu ekspozycji (mediana 2,6 lat vs 1,4 lat) profil bezpieczeństwa był porównywalny z uzyskanym w badaniach CAPACITY. Ogółem częstość występowania TEAEs (ang. *treatment-emergent adverse events*, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania leczenia) w grupie PIR wynosiła 99,7%, a w przypadku 35,1% chorych wystąpiły TEAEs, które prowadziły do przerwania leczenia.

Wśród TEAEs występujących  $\geq 1,5$ -krotnie częściej w grupach PIR niż w grupach PLC w badaniach CAPACITY do najczęściej obserwowanych należały: nudności (40%), kaszel (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (35%), zmęczenie (34%) i duszność (32%); często obserwowano również: biegunkę (29%), pogorszenie objawów IPF (29%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zapalenie oskrzeli (26%) i wysypkę (26%). Natomiast autorzy publikacji podali, iż najliczniej obserwowanym AEs były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i związane ze skórą, które podobnie jak w badaniach CAPACITY, miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego (przypadki 3-4. stopnia wystąpiły u  $\leq 2\%$  chorych) i rzadko ( $\leq 2,3\%$ ) prowadziły do przerwania terapii.

Wyniki uzyskane dla poszczególnych AE w większości potwierdzają informacje zawarte w *ChPL Esbriet*. Z terapią wnioskowaną technologią związane są takie zdarzenia niepożądane jak (wymieniono jedynie AE, dla których różnice były IS vs PLC): zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, dolegliwości żołądkowe, refluks żołądkowo-przetykowy), zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej (wysypka, nadwrażliwość na światło), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (utrata łaknienia, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała), zaburzenia w obrębie układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia smaku), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (osłabienie, zmęczenie), zaburzenia psychiczne (bezsensowność), zaburzenia parametrów laboratoryjnych (zwiększenie aktywności ALT i/lub AST ( $\geq 3 \times$  GGN)).

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

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności terapii PIR finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)” w porównaniu z terapią BSC.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia PIR jest droższa i bardziej skuteczna w stosunku do terapii BSC zarówno przy uwzględnieniu proponowanego RSS jak i bez uwzględnienia. Przy uwzględnieniu RSS ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted], wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 214 447 zł/QALYG, a wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W opinii analityków Agencji wnioskowanie z przedłożonej analizy ekonomicznej ograniczone jest m.in. niedopasowaniem częstości wykonywania poszczególnych badań do projektu wnioskowanego PL. Nie uwzględniono również kosztów włączenia pacjentów do PL. W związku z faktem, iż wybranym komparatorem jest BSC, koszt włączenia do PL jest to kosztem różniącym i może wiązać się z częściowym niedoszacowaniem kosztów całkowitych.

W trakcie prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano rozbieżność oszacowań efektu QALY z AE wnioskodawcy z oszacowaniami z innych odnalezionych analiz, w tym analizy ekonomicznej ocenianej w ramach AWA dla leku Ofev. Przedstawiony przez wnioskodawcę wynik oszacowania jest wyższy zarówno w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w opracowaniu dla produktu leczniczego Ofev jak i analizy *Loveman 2015*. Powyższe może wynikać z faktu, iż w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badania RECAP, które nie były dostępne w chwili ukończenia prac nad wskazanymi analizami, jak i uwzględniono wyniki metaanalizy badań ASCEND i CAPACITY.

Zwrócono także uwagę na stosunkowo wysoką medianę przeżycia pacjentów w modelu, która również przewyższa wyniki z innych odnalezionych publikacji. Warto jednak zwrócić uwagę, iż jako dane wejściowe do modelu dla ramienia BSC wykorzystano dane z badania *Strand 2014*. W badaniu tym osiągnięto medianę przeżycia równą 4,5 roku, co jest wynikiem znacznie wyższym od mediany przedstawionej w innych publikacjach, jednak jak wyjaśnił wnioskodawca w publikacji przedstawiono dane o najdłuższym horyzoncie czasowym, spośród odnalezionych publikacji i dlatego też zostały one uwzględnione w ramach przedłożonej AE.

Porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Ofev oraz Esbriet przez 3 miesiące (koszty samych leków), które wykonane zostało w ramach obliczeń własnych Agencji, nie wykazało znaczących różnic.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem przedłożonej AWB jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Esbriet w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Wyniki tejże analizy wykazały, iż niezależnie od perspektywy w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla PIR dojdzie do zwiększenia wydatków płatnika publicznego (koszty inkrementalne w I roku finansowania równe █████ (z RSS) i 7,18 mln zł (bez RSS), w II roku równe odpowiednio: █████ i 14,11 mln zł, w III roku: █████ i 19,65 mln zł oraz w IV roku: █████ i 27,18 mln zł). Źródłem ponoszonych kosztów była przede wszystkim refundacja wnioskowanego leku.

Należy podkreślić, iż przyjęta w analizie liczebność populacji pacjentów, określona na podstawie opinii ekspertów, jest ściśle zależna od uwzględnionych odsetków chorych stosujących w scenariuszu nowym terapię PIR. Wartość ta została ustalona na drodze konsensusu ekspertów klinicznych, tym niemniej należy zauważyć, iż ustalenia z *advisory board* dotyczyły 5-letniego horyzontu, który ostatecznie został skrócony w ramach przedmiotowej analizy do 4-lat. Jednocześnie nie zastosowano korekty, która dostosowywałaby wskazane przez ekspertów odsetki do krótszego horyzontu. Spowodowało to, iż w ostatnim roku horyzontu rzeczywiste rozpowszechnienie stosowania PIR przyjęto na poziomie █████, nie zaś █████, jak wskazali eksperci dla ostatniego roku.

Mając na uwadze powyższe możliwym jest fakt, iż wskazane wydatki NFZ wzrosną szybciej niżeli wskazano to w przedłożonej AWB. Należy również zauważyć, iż porównując oszacowania populacji docelowej wskazanej w przedłożonej analizie względem oszacowań wielkości populacji przedstawionych w AWA dla leku Ofev, przy zbliżonych kryteriach kwalifikacji do wnioskowanych PL, oszacowania przedstawione w niniejszym raporcie są niższe niż we wspomnianej AWA. Liczby pacjentów są również dużo niższe względem tych zaprezentowanych w AWA dla wnioskowanego leku, przygotowanej w 2013 r. (nr: AOTM-OT-4351-3/2013). W ramach ówczesnie ocenianych analiz oszacowania liczebności populacji wynosiły 343 w pierwszym roku refundacji do 663 w 3 roku refundacji, co znacznie przewyższa wielkość populacji docelowej uwzględnionej w ramach obecnie ocenianej AWB, nawet w wariacie maksymalnym (238 pacjentów włączonych do programu w 1. roku refundacji). Powyższe wskazuje, iż przyjęta w ramach niniejszego raportu populacja może być znacznie zaniżona i dlatego też przedstawione wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

Innym ograniczeniem przedłożonej analizy jest nieuwzględnienie zużycia zasobów w ramach monitorowania pacjentów we wnioskowanym programie lekowym, jak również błędy dot. kosztów hospitalizacji. Niemniej jednak, zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, korekta tych kosztów ma niewielki wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego. Należy jednakże pamiętać, iż w ramach tychże obliczeń nie uwzględniono dostosowania zużycia zasobów do tego wynikającego z zapisów programu lekowego. Obliczenia dotyczyły bowiem jedynie modyfikacji przyjętych kosztów.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperci, od których Agencja otrzymała opinie nie wskazali uwag odnoszących się bezpośrednio do treści uzgodnionego projektu PL.

Uwagi analityków Agencji dot. zapisów wnioskowanego PL:

- jednym z badań przy kwalifikacji jest nieobligatoryjna chirurgiczna biopsja płuc z oceną. Warto przeanalizować zasadność wskazywania konkretnej metody przeprowadzenia biopsji;
- biorąc pod uwagę konieczność oceny przy kwalifikacji m.in. aktywności AlAT i AspAT oraz bilirubiny, a także biorąc pod uwagę zapisy *ChPL Esbriet* dot. specjalnych środków ostrożności, które należy zachować u pacjentów z zaburzeniami wątroby klasyfikowanymi wg Childa-Pugha, należy rozważyć zasadność oceny niewydolności wątroby wg powyższej klasyfikacji jako kryterium wyłączenia z programu;
- należy poddać analizie konieczność uwzględniania w badaniach przy kwalifikacji takich procedur jak gazometria krwi lub pulsoksymetria czy morfologia krwi, gdyż nie znajdują one odzwierciedlenia w kryteriach kwalifikacji do programu. Ewentualna konieczność ich wykonywania powinna być uwzględniona w kryteriach kwalifikacji.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację warunkową oraz 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na poprawę stanu zdrowia pacjentów, obniżenie wskaźnika FVC (ang. *forced vital capacity*), a także redukcję zgonów spowodowanych IPF. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak długoterminowych wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania pirfenidonu u pacjentów z IPF.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Alhamad 2015 Alhamad EH. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: A Saudi experience. *Ann Thorac Med.* 2015;10(1):38-43.
- 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.
- Azuma 2005 (SP2) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S, Raghu G. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-1047.
- Azuma 2011 (do SP3) 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.
- Berry 2015 (do ASCEND, CAPACITY) 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.
- 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.
- 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.
- Costabel 2014 (do ASCEND, CAPACITY) 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.
- 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.
- Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-82.
- Richeldi L, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014;108:1023-1030.
- INPULSIS-1, INPULSIS-2 Załącznik do badań INPULSIS:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_appendix.pdf) [18.09.2015 r.].  
Protokół badań INPULSIS:  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl\\_file/nejmoa1402584\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1402584/suppl_file/nejmoa1402584_protocol.pdf) [18.09.2015 r.].
- InterMune 2014 Pirfenidone Value Dossier. Chapter 4: Pirfenidone Clinical Overview, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
- InterMune 2014a Pirfenidone Value Dossier. Chapter 4: Appendices, InterMune, 2014. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
- Iwasawa 2014 Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, Gotoh T, Morita S, Yazawa T, Inoue T. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2014; 83(1):32-38.
- King 2014 (ASCEND) 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 (do ASCEND) 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.
- 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.
- Nathan 2015 (do ASCEND, CAPACITY) 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 (do ASCEND, CAPACITY) 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 (do ASCEND, CAPACITY) 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.



Noble 2011 (CAPACITY 1, CAPACITY 2)	Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King Jr TE, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, Du Bois RM. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. <i>Lancet</i> . 2011;377(9779):1760-1769.
Noble 2014	Noble PW, Albera CA, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational Phase 3 trials. Dokument dostarczony przez Zamawiającego
Noble 2014a (do ASCEND, CAPACITY)	Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, et al. Late-breaking abstract: Pirfenidone (PFD) effect on morbidity and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). <i>Eur Respir J</i> . 2014;44(suppl_58):P4501.
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. <i>Respir Investig</i> 2015; 53(5):232-241.
Okuda 2013	Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. <i>Respir Med</i> . 2013;107(9):1431-1437.
Oltmanns 2014	Oltmanns U, Kahn N, Palmowski K, Trager A, Wenz H, Heussel CP, Schnabel PA, Puderbach M, Wiebel M, Ehlers-Tenenbaum S, Warth A, Herth FJ, Kreuter M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases. <i>Respiration</i> . 2014;88(3):199-207.
Rochweg 2016	Rochweg B., Neupane B. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. <i>BMC Medicine</i> (2016) 14:18
Sahn 2011 (do CAPACITY)	Sahn SA, Albera C, du Bois RM, Bradford WZ, et al. The Effect of Treatment With Pirfenidone On Progression-Free Survival In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Exploratory Analysis of Outcomes Using Novel Criteria For Disease Progression. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2011;183:A3810.
Taniguchi 2010 (SP3)	Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Eur Respir J</i> . 2010;35(4):821-829.
Taniguchi 2011 (do SP3)	Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of the pirfenidone trial. <i>Respir Res</i> . 2011;12.
TOMORROW	Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 2011;365(12):1079-87. Załącznik do badania TOMORROW: <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_appendix.pdf</a> [18.09.2015 r.]. Protokół badania TOMORROW: <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1103690/suppl_file/nejmoa1103690_protocol.pdf</a> [18.09.2015 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. <i>Respirology</i> . 2014;19(5):740-747.
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. <i>Adv Ther</i> 2015; 32(7):691-704.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ATS/ERS/JRS/ALAT T 2015	Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015 Jul 15;192(2):e3-19 <a href="https://www.thoracic.org/statements/resources/interstitial-lung-disease/IPF-Full-length.pdf">https://www.thoracic.org/statements/resources/interstitial-lung-disease/IPF-Full-length.pdf</a>
CADTH 2015	CDEC FINAL RECOMMENDATION PIRFENIDONE RESUBMISSION – (Esbriet — Hoffmann-La Roche Limited) - Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
CADTH 2013	FINAL CDEC RECOMMENDATION PIRFENIDONE - (Esbriet – InterMune International AG) - Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
DGP/AWMF 2013	Behr J, Günther A, Ammenwerth W German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <i>Pneumologie</i> . 2013 Feb;67(2):81-111.
FNRC i NCCRLD 2014	Cottin V, Crestani B, Valeyre D Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. <i>Eur Respir Rev</i> . 2014 Jun;23(132):193-214 <a href="https://www.researchgate.net/publication/264635696_Diagnosis_and_management_of_idiopathic_pulmonary_fibrosis_French_practical_guidelines">https://www.researchgate.net/publication/264635696_Diagnosis_and_management_of_idiopathic_pulmonary_fibrosis_French_practical_guidelines</a>
HAS 2015	BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - ESBRIET (pirfenidone), immunosuppressant
IQWiG 2011	IQWiG Reports – Commission No. A11-18, Pirfenidone – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1
NCPE 2013	Cost-effectiveness of Pirfenidone (Esbriet®) for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.



NICE 2013	Idiopathic pulmonary fibrosis The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis; NICE clinical guideline 163; National Institute for Health and Care Excellence Level 1A, City Tower, Piccadilly Plaza, Manchester M1 4BT; <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-35109690087877">https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-35109690087877</a>
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis - Technology appraisal guidance
PBAC 2015	Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, PIRFENIDONE 267 MG CAPSULE, 270, ESBRIET®, ROCHE PRODUCTS PTY LTD.
SEPAR 2013	Xaubet A, Ancochea J, Bollo E Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Arch Bronconeumol. 2013;49(8):343–353
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, pirfenidone 267mg capsule (Esbriet®) - SMC No. (835/13)
Zorginstituut Nederland 2013	GVS rapport 13/16: pirfenidon (Esbriet®)

#### Pozostałe publikacje

ChPL Lek Esbriet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet (04.2016)
EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/03/human_orphan_000905.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d12b">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/03/human_orphan_000905.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d12b</a>
Bjoraker 1998	Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, i in. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.
Dyszkiewicz 2013	Dyszkiewicz W. Przeszczepienie płuc. Top Pulmonological Trends 2013 Dostęp on-line: <a href="http://www.termedia.pl/pobierz/a36f9bc8becfa0f51fc49a8fd1c95fe4/">http://www.termedia.pl/pobierz/a36f9bc8becfa0f51fc49a8fd1c95fe4/</a> . Data dostępu: 22.04.2016
King 2011	King TE, Brown KK, Raghu G, i in. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.
Ko b 2014	Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. Eur. Respir. Rev. 2014;23(132):220-224.
IZWOZ 2015	Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia. Samoistne włóknienie płuc – aspekty kliniczne, ekonomiczne I systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chrołą. Biała Księga. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2015
Loveman 2015	Loveman E, Copley VR, Colquitt J, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England).
Strand 2014	Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, i in. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. Chest. 2014; 146(3):775–785.
Szczeklika 2013	Zakrzewska-Rowińska E., Bestry I. Choroby śródmiąższowe płuc. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Kraków: Medycyna Praktyczna 2013: 696-700.
Ziora 2010	Ziora D. Samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli ków. W: Antczak A. red. Wie ka interna. Pulmunologia. Część II. Wyd. 1. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010: 317 - 321.
Valeyre 2013	Valeyre D. Fibrose pulmonaire idiopathique les leçons de l'étude COFI. Oral Presentation . Fibrose pulmonaire idiopathique les leçons de l'étude COFI. Oral Presentation. 2nd National Day of idiopathic pulmonary fibrosis;

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Esbriet stosowanego w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc, [redacted], Kraków, 2015