

Rekomendacja nr 29/2016

z dnia 16 maja 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)

Prezes Agencji rekomenduje 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,

w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1),
kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem
odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za, że aktualne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

Dostępne badania wskazują na skuteczność leku zarówno w terapii krótko jak i długoterminowej. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie pirfenidonu wiąże się ze spowolnieniem progresji choroby. Odnotowano między innymi istotny statystycznie wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko wystąpienia zgonu i progresji choroby, oraz zmniejszenie średniej zmiany otrzymanej w 6-minutowym teście marszu.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) terapia pirfenidonom w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na niewielką różnicę względem progu opłacalności należy rozważyć pogłębienie proponowanego RSS.

Największa niepewność pojawia się odnośnie wyników analizy wpływu na budżet. Brak jest wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Ze względu na brak charakterystycznych objawów w początkowym stadium choroby oraz brak aktywnego leczenia łagodnej postaci, nieznana jest realna liczba chorych. W takiej sytuacji

dobrym rozwiązaniem było wprowadzenie RSS pozwalającego zabezpieczyć wydatki z budżetu płatnika na odpowiednim poziomie. Dodatkowo, warunkiem refundacji powinno być zabezpieczenie przez wnioskodawcę odpowiedniej ilości opakowań leku zapewniając dostęp dla wszystkich chorych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt., kod EAN 5902768001112 – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED];
- Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN 5902768001129 PLN – proponowana cena zbytu netto to [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Samoistne (o nieznannej etiologii) włóknienie płuc (IPF – ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) (ICD-10 J84.14) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe 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 (UIP – ang. *usual interstitial pneumonia*). 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 zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, wyrażonej jako % wartości należnej (DL_{CO} – ang. *Percentage of Predicted Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*) oraz natężonej pojemności życiowej płuc, wyrażonej jako % wartości należnej (FVC – ang. *Percentage of Predicted Forced Vital Capacity*), aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DL_{CO} 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej. Pośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP – ang. *idiopathic interstitial pneumonia*), 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.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu refundowane są: azathioprinum, cyclophosphamidum, methylprednisolonum. Natomiast zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej nie rekomenduje się stosowania tych substancji wskazując na ich szkodliwe działanie. W cięższych postaciach stosuje się tlenoterapię oraz przeszczep płuc.

Wnioskodawca, jako główny komparator dla pirfenidonu wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*). Założono, iż w badaniach dla pirfenidonu, ramię w którym pacjentom podawano placebo (PLC) traktuje się jako odpowiadające terapii wspomagającej (BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Pirfenidon (PIR) należy do leków immunosupresyjnych. Jego mechanizm działania nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują, że pirfenidon może wywierać działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) leku Esbriet jego zarejestrowane wskazanie to leczenie łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. Ze względu na zawarte w PL kryteria włączenia i wykluczenia, wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 5 pierwotnych badań z randomizacją, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PIR vs placebo (PLC):
 - ASCEND – okres obserwacji wynosił 120 tygodni, do badania włączono 555 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad;
 - CAPACITY 1 – okres obserwacji wynosił 120 tygodni, do badania włączono 344 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4/5 według skali Jadad (ze względu na brak opisu metody podwójnego zaślepienia nie przyznano 1 pkt);
 - CAPACITY 2 – okres obserwacji wynosił 120 tygodni, do badania włączono 435 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4/5 według skali Jadad (ze względu na brak opisu metody podwójnego zaślepienia nie przyznano 1 pkt);
 - SP-2 – okres obserwacji miał wynosić 9 miesięcy, ale decyzją komitetu monitorującego badanie zostało przerwane po 6 miesiącach. Do badania włączono 107 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4/5 według skali Jadad (ze względu na brak opisu metody podwójnego zaślepienia nie przyznano 1 pkt);
 - SP-3 – okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Do badania włączono 275 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5/5 według skali Jadad;
- Valeyre 2014 – publikacja przedstawiająca długoterminową ocenę profilu bezpieczeństwa pirfenidonu na podstawie połączonych danych (ang. *pooled data*) z 3 badań RCT: ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2 i dwóch badań bez grupy kontrolnej: RECAP i PIPF-002 (wyniki drugiego badania nie zostały opublikowane). Łączna liczba pacjentów wynosiła 789, a mediana okresu leczenia to 2,6 roku;

- RECAP – jednoramienne badanie będące otwartą wydłużoną fazą (OLE – ang. *open label extension*) badań CAPACITY 1 i CAPACITY 2. Do badania włączono 603 pacjentów, ale ocenie poddano 178. Okres obserwacji wynosił 60 tygodni, jednakże całkowity okres leczenia pirfenidonem (od randomizacji w badaniach RCT do daty odcięcia danych w otwartej wydłużonej fazie leczenia (OLE) wynosił [redacted])
- PIPF-002 – nieopublikowane badanie obserwacyjne, w którym PIR podawano w ramach programu indywidualnego dostępu do terapii przed jego rejestracją (*compassionate use*) (40 mg/kg/dobę), okres obserwacji wynosił [redacted], do badania włączono 83 pacjentów.
- 11 badań bez randomizacji:
 - retrospektywne:
 - z równoczesną grupą kontrolną:
 - Alhamad 2015 – do badania włączono 58 pacjentów, oceniono na 6/9 w skali NOS, mediana okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy;
 - z historyczną grupą kontrolną:
 - Iwasawa 2014 – do badania włączono 78 pacjentów, oceniono na 7/9 w skali NOS okres leczenia wynosił 1 rok;
 - Loeh 2015 – do badania włączono 297 pacjentów, oceniono na 4/9 w skali NOS okres obserwacji wynosił 5 lat;
 - bez grupy kontrolnej:
 - Bonella 2013 – do badania włączono 45 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, średnia okresu obserwacji wynosiła 60 dni (zakres: 7-321 dni),
 - Chaudhuri 2014 – do badania włączono 40 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił 25 miesięcy;
 - Harari 2015 - do badania włączono 128 pacjentów, oceniono na 7/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił 2 lata (1 rok przed + 1 rok po rozpoczęciu terapii PIR),
 - Okuda 2013 – do badania włączono 76 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił 19 miesięcy;
 - Oltmanns 2014 – do badania włączono 63 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił do 30 miesięcy (12 przed + 18 po rozpoczęciu terapii PIR);
 - Wijssenbeek 2015 - do badania włączono 63 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił 18 miesięcy (6 przed + 12 po rozpoczęciu terapii PIR);
 - prospektywne bez grupy kontrolnej:
 - Arai 2014 – do badania włączono 41 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, mediana okresu obserwacji wynosiła 400 dni (zakres: 12-885 dni);
 - Ogura 2015 - do badania włączono 1371 pacjentów, oceniono na 5/8 w skali NICE, okres obserwacji wynosił do 2 lat;

Badania Arai 2014, Iwasawa 2014, Ogura 2015, Okuda 2013 przeprowadzono na populacji azjatyckiej (różnice w dawkach oraz ocenie stopnia zaawansowania choroby), a badanie Alhamad 2015 w Arabii Saudyjskiej. W związku z powyższym ich wyniki nie zostały poniżej przedstawione.

Badania SP-2 oraz SP-3 obejmowały populację azjatycką. W związku z tym, że dostępną są inne randomizowane badania przeprowadzone na populacji europejskiej, które mają dodatkowo dłuższy okres obserwacji, wyniki badań SP-2 oraz SP-3 zostały uwzględnione jedynie w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

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

W celu oceny nasilenia duszności i jej wpływu na jakość życia użyto w badaniach kwestionariusza UCSDQ (ang. University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire). Zawiera on 21 pytań dotyczących występowania duszności podczas aktywności oraz 3 pytania dotyczące wpływu duszności na funkcjonowanie. Skala jest 5 punktowa:

- 0 pkt – czynność jest wykonywana bez uczucia duszności;
- 5 pkt – duszność jest na tyle nasiloną, że wykonanie czynności jest niemożliwe.

Skuteczność

Wyniki z badań RCT (metaanaliza)

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań ASCEND, CAPACITY 1 oraz CAPACITY 2. Stosowanie PIR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym o 48% ryzykiem wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87);
- niższym o 37% ryzykiem wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – HR=0,63 (95% CI: 0,41; 0,98);
- niższym o [] ryzykiem wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 oraz 84 tygodniowego okresu obserwacji – HR=[]);
- mniejszą o 24,88 metry średnią zmianą otrzymaną w 6-minutowym teście marszu (6MWT – ang. *6-minute walk test*) dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wynosiła 24,88 (95% CI: 9,39; 40,37);
- mniejszą o 22,90 metry średnią zmianą otrzymaną w 6MWT dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – MD=22,90 (95% CI: 10,22; 35,58);
- mniejszą o 21,36 metry średnią zmianą otrzymaną w 6MWT dla zestawienia wyników z 48 oraz 52 tygodniowego okresu obserwacji – MD=21,36 (95% CI: 9,50; 33,22);
- niższym o 39% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – HR=0,61 (95% CI: 0,51; 0,75);
- niższym o 38% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – HR=0,62 (95% CI: 0,52; 0,75);
- niższym o 34% ryzykiem wystąpienia progresji choroby dla zestawienia wyników z 52 oraz 120 tygodniowego okresu obserwacji – HR=0,65 (95% CI: 0,55; 0,78);
- niższym o 27% ryzykiem zmniejszenia dystansu w 6MWT o ≥ 50 m lub wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 0,73 (95% CI: 0,63; 0,85), a liczba pacjentów, u których zastosowane

leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (NNT - ang. *number needed to treat*) wynosiła 9 (95% CI: 7;18);

- niższym o 28% ryzykiem zmniejszenia dystansu w 6MWT o ≥ 50 m lub wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji –RR=0,72 (95% CI: 0,60; 0,85), a NNT=11 (95% CI: 7;22);
- niższym o 44% ryzykiem spadku FVC o $\geq 10\%$ lub wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – RR=0,56 (95% CI: 0,45; 0,71), a NNT=9 (95% CI: 7; 15);
- niższym o 38% ryzykiem spadku FVC o $\geq 10\%$ lub wystąpienia zgonu dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – RR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,76), a NNT=9 (95% CI: 7; 15);
- wyższym o 73% prawdopodobieństwem nie wystąpienia spadku FVC dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – korzyść względna (RB – ang. *relative benefit*) wynosiła 1,73 (95% CI: 1,02; 2,93), a NNT=10 (95% CI: 7;17);
- wyższym o 67% prawdopodobieństwem nie wystąpienia spadku FVC dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – RB=1,67 (95% CI: 1,11; 2,51), a NNT=11 (95% CI: 7; 22);
- niższym o [] wynikiem w kwestionariuszu UCSDQ dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji (badanie ASCEND i CAPACITY 1 i 2) – MD= []);
- niższym o 24% ryzykiem wystąpienia zgonu lub zwiększenia nasilenia duszności o ≥ 20 punktów wg kwestionariusza UCSDQ dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – RR=0,76 (95% CI: 0,76; 0,92), a NNT=17 (9; 41);
- niższym o 17% ryzykiem wystąpienia zgonu lub zwiększenia nasilenia duszności o ≥ 20 punktów wg kwestionariusza UCSDQ dla zestawienia wyników z 52 oraz 72 tygodniowego okresu obserwacji – RR=0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), a NNT=18 (95% CI: 10; 194);
- niższą o 4 średnią bezwzględną zmianą %FVC dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – MD=4,0 (95% CI: bd.);
- mniejszy o [] spadek FVC dla zestawienia wyników z 52 tygodniowego okresu obserwacji – MD= []

Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- śmiertelność ogółem dla 52 i 120 tygodniowego okresu obserwacji;
- zmiana najniższej saturacji krwi tlenem (Sp_{O_2}) podczas 6MWT;
- zmiana nasilenia duszności wg kwestionariusza UCSDQ dla 72 tygodniowego okresu obserwacji (metaanaliza wyników z badań CAPACITY 1 oraz 2);
- czas do wystąpienia pogorszenia objawów IPF;
- bezwzględna zmiana %FVC dla 72 tygodniowego okresu obserwacji;
- bezwzględna zmiana %DL_{CO}.

Długookresowe dane dotyczące śmiertelności z badania RECAP [] wskazują, że mediana przeżycia wynosi []

Badania jednoramienne

W ramach przedstawionych badań dotyczących skuteczności praktycznej uzyskano następujące wyniki (nie uwzględniono wyników uzyskanych w analizach w podgrupach):

- śmiertelność wynosiła od 9,5% do 30%. Najczęstsze przyczyny prowadzące do zgonu to: progresja, pogorszenie lub ostre zaostrzenie IPF, zaburzenia oddechowe związane z IPF oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (5 badań);
- częstość zgonów związanych z IPF mieściła się w zakresie od 7,9% do 27,5% (4 badania);
- mediana przeżycia całkowitego wynosiła 3,8 roku (1 badanie);
- prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji (tj. redukcji %FVC o $\geq 10\%$ od wartości początkowej lub zgonu) wyniosło 78%. Odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja %FVC o $\geq 10\%$ lub zgon po 12 miesiącach terapii pirfenidonem wyniósł 20,8% (1 badanie);
- u 17 (28%) chorych odnotowano złagodzenie kaszlu po rozpoczęciu leczenia PIR;
- częstość występowania ostrych zaostrzeń IPF podczas terapii pirfenidonem wynosiła od 12,8% oraz 22,2% (2 badania);
- w żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie bezwzględnej różnicy zmian FVC w trakcie okresu obserwacji (4 badania);
- nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do rocznej zmiany FVC (Loeh 2015);
- po zastosowaniu pirfenidonu większość (81%) pacjentów doświadczała redukcji %FVC mniejszych niż 5%. (Wijsenbeek 2015);
- nie uzyskano istotnej statystycznie zmiany wartości pojemności życiowej płuc (VC – ang. *Vital Capacity*) (Bonella 2013);
- średnia roczna zmiana całkowitej pojemności życiowej płuc (TLC – ang. *Total Vital Capacity*) wyrażana w procentach, uległa istotnej statystycznie poprawie z -5,3 (SE: 0,3) p.p. przed terapią PIR do 1,8 (SE: 3,2) p.p. po wprowadzeniu terapii PIR (Loeh 2015);
- w żadnym z badań nie wskazano istotnej statystycznie zmiany %DL_{co} w trakcie okresu obserwacji (Chaudhuri 2014, Bonella 2013, Harari 2015, Oltmans 2014, Wijsenbeek 2015);
- średni roczny ubytek należnej wartości DL_{co} zmniejszył się istotnie statystycznie z -37,0 (SE: 1,4) do -6,5 (SE: 7,5) p.p. (Loeh 2015);
- roczna zmiana wskaźnika oksygencji Horowitza przed i po wprowadzeniu terapii PIR była istotna statystycznie, odpowiednio -76,8% vs -5,4% (Loeh 2015);
- odsetek chorych, u których uzyskano:
 - poprawę wynosił 6,3% (Wijsenbeek 2015);
 - chorobę stabilną od 62% do 72,9% (Bonella 2013, Oltmanns 2014, Wijsenbeek 2015)
 - progresję od 8,3% do 38% (Bonella 2013, Oltmanns 2014, Wijsenbeek 2015).

Bezpieczeństwo

W swoich analizach wnioskodawca przedstawił wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie populacji chorych połączonej z badań CAPASITY 1, CAPASITY 2, RECAP i PIPF-002 (publikacja Valeyre 2014). Analiza obejmowała chorych, którzy w badaniach CAPASITY 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 CAPASITY. Pomimo dłuższego okresu ekspozycji (mediana 2,6 lat vs 1,4 lat) profil bezpieczeństwa był porównywalny z uzyskanym w badaniach CAPASITY. 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 obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs – ang. *adverse events*) 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.

Metaanaliza wyników badań ASCEND, CAPASITY 1 oraz CAPASITY 2 wskazuje, że stosowanie PIR vs PLC istotnie statystycznie:

- zwiększa o [] ryzyko wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia – RR= [] ;
- zwiększa ryzyko wystąpienia:
 - nudności, wymiotów, dyspepsji, biegunki, bólu brzucha, dolegliwości żołądkowych, refluksu żołądkowo-przełykowego, wysypki, utraty łaknienia, zmniejszenia apetytu, zmniejszenia masy ciała, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, osłabienia, zmęczenia, bezsenności - RR mieści się w granicach od [] do [] ;
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3-go stopnia – RR=3,74 (95% CI: 1,26; 11,12);
 - zwiększenia aktywności ALT i/lub AST ($\geq 3 \times$ GGN) – RR=5,51 (95% CI: 1,91; 15,89);
 - reakcji nadwrażliwości na światło – RR=8,32 (95% CI: 3,83; 18,08);
- zmniejsza ryzyko wystąpienia: pogorszenia objawów IPF, obrzęku obwodowego – RR mieściło się w granicach 0,55-0,65.

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 (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. Metaanaliza wyników badania nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ostrych zaostrzeń. Dodatkowo istotnym klinicznie punktem końcowym była jakość życia chorych, która oceniana była jedynie w badaniu SP-2, gdzie po 9 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą PIR a PLC wg kwestionariusza CRQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*).

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, senność, 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 ALT, zwiększenie aktywności AST, 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, nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej, oparzenia słoneczne.

Zgodnie z wynikami badań nierandomizowanych częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła ogółem 57,1-85%. Zdarzeniami niepożądanymi, które obserwowano w co najmniej połowie

analizowanych badań były: nudności (8,0-58,5%), biegunka (1,9-13%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2,7-22,4%), utrata apetytu (25,3-28,4%), utrata masy ciała (3,2-30%), zawroty głowy (2,1-8,1%), zmęczenie (9,5-54%), nadwrażliwość na światło (9,5-18,4%) oraz wysypka (2,5-10,3%). Z kolei u więcej niż 30% chorych z poszczególnych prób odnotowano nudności (33-58,5%), zmęczenie (33% i 54%), utratę łaknienia (anorexia) (42,1%) oraz żołądkowo-jelitowe AEs (38% i 59%).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniach *Harari 2015*, *Loeh 2015*, SP-2, SP-3 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 zgodności populacji tych badań z populacją wnioskowaną;
- większość nieranzomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy była badaniami retrospektywnymi przeprowadzonymi w pojedynczych ośrodkach oraz dotyczyła małej liczby pacjentów;
- 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. 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 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 (populacja azjatycka, inne dawkowanie), wnioskowanie na ich podstawie byłoby obarczone dużą niepewnością;
- w głównych badaniach włączonych do analizy klinicznej 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, 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;
- w celu przeprowadzenia metaanalizy danych z badań ASCEND, CAPACITY 1, CAPACITY 2 dla 52 tygodniowego okresu obserwacji, dla większości punktów końcowych konieczne było wykorzystanie nieopublikowanych materiałów, co uniemożliwiało ich zweryfikowanie;
- w przypadku niektórych punktów końcowych (m. in. dot. oceny w 6MWT), różnice uzyskiwane pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie 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 istotne statystycznie różnice 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 przeciągu 1 roku, stosujących suplementację tlenem oraz rekrutowanych w Stanach Zjednoczonych był wyższy w badaniu CAPASITY 1. Powyższe mogło wpływać na różnice wyników pomiędzy badaniami;

- wyniki dla niektórych punktów końcowych osiągały poziom istotności statystycznej dopiero po przeprowadzeniu metaanalizy, nie były one istotne statystycznie dla pojedynczych badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca wykonał porównanie terapii produktem leczniczym Esbriet (pirfenidon) vs. BSC. Dla ramienia BSC przyjęto skuteczność PLC oraz nie naliczono kosztu terapii BSC, a jedynie koszt świadczeń dodatkowych.

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).

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS – 214 447 PLN/QALYG;
 - z uwzględnieniem RSS – [REDACTED];
- z perspektywy wspólnej:
 - bez uwzględnienia RSS – 214 448 PLN/QALYG;
 - z uwzględnieniem RSS – [REDACTED].

Natomiast cena progowa przedstawiona przez wnioskodawcę (w nawiasie podano wartości po uwzględnieniu RSS):

- z perspektywy NFZ:
 - Esbriet 63 kaps. – [REDACTED]
 - Esbriet 252 kaps. – [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej:
 - Esbriet 63 kaps. – [REDACTED]
 - Esbriet 252 kaps. – [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w kosztach monitorowania przedstawionych powyżej nie uwzględniono gazometrii krwi, pulsoksymetrii, klirensu kreatyniny endogennej oraz chirurgicznej biopsji płuca z oceną (badanie obowiązkowe), które są wymienione w projekcie ocenianego programu lekowego (PL);
- 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;

- w przedstawionym modelu dawkowanie dla PIR po 2. tygodniu terapii przyjęto 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 [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS, co jest wartością powyżej obecnie obowiązującego progu opłacalności.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszych współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badania dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego w czteroletnim horyzoncie czasowym. Ze względu na ograniczone dane epidemiologiczne dla Polski oraz duże rozbieżności pomiędzy wskaźnikami epidemiologicznymi dla poszczególnych krajów europejskich, w analizie wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej oparto ostatecznie na wskazaniach polskich ekspertów praktyki klinicznej w dziedzinie pneumologii i alergologii. Na tej podstawie określono, iż chorobowość IPF w Polsce jest równa [REDAKTOWANE], zaś zapadalność [REDAKTOWANE].

Zgodnie z powyższymi założeniami wnioskodawca oszacował, że każdego roku liczba nowo włączanych do PL pacjentów będzie wynosić: 115 w 1 roku, 64 w 2 roku, 97 w 3 roku, 129 w 4 roku.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę lek Esbriet spowoduje inkrementalny wzrost wydatków z perspektywy NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 7 179 500 PLN w 1 roku;
 - 14 106 600 PLN w 2 roku;
 - 19 650 400 PLN w 3 roku;
 - 27 182 900 PLN w 4 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
 - ██████████ w 1 roku;
 - ██████████ w 2 roku;
 - ██████████ w 3 roku;
 - ██████████ w 4 roku.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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-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 72%, nie zaś 90%, 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;

- wnioskodawca przyjął, iż równowaga w rynku zostanie osiągnięta po 4 latach. Niemniej jednak w świetle podkreślonej w przedłożonej analizie niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. *unmet medical need*), jaka zachodzi dla pacjentów z IPF, wydaje się, iż prawdopodobnym jest szybsze ustalenie się równowagi w rynku, co może skutkować zwiększonym napływem pacjentów od początku realizacji programu, tym samym generując wydatki płatnika na poziomie wyższym niż to przyjęto w analizie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej proponowane uwagi do wnioskowanego programu lekowego:

- 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, gdzie zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika miałooby nastąpi na skutek:

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

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, proponowane rozwiązania pozwolą zmniejszyć wydatki NFZ w wystarczającym stopniu, aby pokryły dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), Latin American Thoracic Association (ALAT) 2015;
- French National Reference Centre, Network of Competence Centres for Rare Lung Disease 2014;
- Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013;
- Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery 2013;
- National Institute for Health and Clinical Excellence 2013.

Wszystkie z nich wskazywały na możliwość zastosowania wnioskowanej technologii.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii:

- 4 pozytywne:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015
 - Haute Autorité de Santé 2015
 - Scottish Medicines Consortium 2013
 - National Institute for Health and Clinical Excellence 2013
- 3 negatywne:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015 – ze względu na wątpliwości związane z efektywnością kosztową;
 - National Centre for Pharmacoeconomics 2013 – ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych oraz fakt, iż produkt był nieefektywny kosztowo;
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011 – ze względu na brak udowodnienia dodatkowych korzyści ze stosowania pirfenidonu;
- 1 warunkową:
 - Zorginstituut Nederland 2013 – ze względu na wysokie koszty produktu leczniczego, zalecane jest dodanie go do projektu pilotażowego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Esbriet jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy, w tym w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym do Polski PKB per capita. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.03.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2992.2015.5.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 63 szt. kod EAN: 5902768001112, Esbriet (pirfenidon), kaps. twarda, 267 mg, 252 szt., kod EAN: 5902768001129, w ramach

