Wiktor Janicki

Członek Zarządu

Agnieszka Brzezińska

Prokurent

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI
2016 -05- 13
Sekretariat Główny
lp. z kontrolą
liczba zał.
3549

Pan Wojciech Matusewicz
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26,
02-611 Warszawa

Warszawa, 13 maja 2016 roku

Dotyczy: złożenia uwag do opublikowanej analizy weryfikacyjnej AOTMiT o nr: OT.4351.9.2016 w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon), kapsułki twarde, 267 mg, 252 kaps. kod EAN: 5902768001129 oraz Esbriet (pirfenidon), kapsułki twarde, 267 mg, 63 kapsułki, kod EAN: 5902768001112 w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)"

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo z dnia 6 maja br., znak: OT.4351.9.2016.PCh.17 przekazujące analizę weryfikacyjną o nr: OT.4351.9.2016 w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon), kapsułki twarde, 267 mg, 252 kaps. kod EAN: 5902768001129 oraz Esbriet (pirfenidon), kapsułki twarde, 267 mg, 63 kapsułki, kod EAN: 5902768001112 w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)" – Roche Polska Sp. z o.o., zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r., o refundacji leków (...), przesyła w załączeniu uwagi do opublikowanej w BIP AOTMiT analizy weryfikacyjnej o nr: OT.4351.9.2016.

Z poważaniem,

Roche Polska Sp. z o.o.
Wiktor Janicki
Członek Zarządu

Roche Polska Sp. z o.o.
Agnieszka Brzezińska
Prokurent

Załączniki:
1. Uwagi Roche Polska Sp. z o.o., do analizy weryfikacyjnej o nr: OT.4351.9.2016.

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	<wypełnia analityk>
Tytuł:	<wypełnia analityk>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT[2].

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)**[3] – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:
Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:
OT.4351.9.2016

Czego dotyczy DKI[4]:

- ☐ ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego~~: .....
- ☑ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
  .....
- ☐ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~
  .....

[1] *zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)*

[2] *zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)*

[3] *o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)*

[4] *zaznaczyć tylko 1 pole*

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu[5]:

☐ **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)*,

☑ **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)*, tj.:

- ☑ pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- ☐ pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- ☐ pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- ☑ posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- ☐ prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Roche Polska Sp. z o.o.
Wiktor Janicki
Członek Zarządu

Data składania i podpis osoby składającej DKI 13.05.2016 .....

[5] *niepotrzebne skreślić*

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Uwagi do oceny ANALIZY KLINICZNEJ	
str. 25	Fragmenty AWA: *Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:* • *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.* (...)
s. 33	*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 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.* Uwagi do powyższych fragmentów AWA: Analizując aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz refundowane terapie należy zwrócić uwagę na istotne zmiany jakie nastąpiły w ostatnich latach w odniesieniu do stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu IPF. Przez wiele lat przypuszczano, że u podłoża idiopatycznego włóknienia płuc leżą procesy zapalne (obecnie pogląd ten uważany jest za całkowicie błędny) i z tego względu podejmowano próby terapii chorych z rozpoznaniem IPF za pomocą leczenia immunomodulującego – kortykosteroidów, jednak już w 2003 r. w ramach przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* dotyczącego oceny skuteczności klinicznej kortykosteroidów, zwracano uwagę na brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych pozwalających na ocenę stosowania tej grupy leków u chorych z IPF (*Richeldi 2003*). Ponadto eksperci *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society* i *Latin America Thoracic Association* w wytycznych z 2011 r. **wskazywali na istotne zwiększenie współchorobowości u pacjentów stosujących kortykosteroidy, nie zalecając tym samym ich stosowania w monoterapii** (*Raghu 2011*). Ponowna ocena przeprowadzona przez ekspertów *Cochrane Collaboration* w

	2013 r. nie wykazała, aby w okresie 2003-2013 (a więc na przestrzeni dziesięciu lat) dostarczono dowodów wskazujących na skuteczność kortykosteroidów w leczeniu IPF (*Richeldi 2013*). **Również próby stosowania kortykosteroidów w ramach terapii trójlekowej (N-acetylocysteina, prednizon i azatiopryna) nie wykazały jej skuteczności, co więcej wskazały na istotne zagrożenia dla życia chorych.** Sponsorowane przez rząd Stanów Zjednoczonych badanie *PANTHER-IPF*, w ramach którego porównywano efektywność kliniczną terapii trójlekowej oraz N-acetylocysteiny w monoterapii względem placebo wykazało istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonu i hospitalizacji chorych leczonych terapią trójlekową względem placebo. Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych wskazujących na występowanie korelacji między zastosowaniem jednego z leków wchodzących w skład terapii trójlekowej a zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych (w czasie trwania badania), przerwano stosowanie terapii trójlekowej, przy dalszej kontynuacji leczenia N-acetylocysteiną (*Behr 2012, Raghu 2012*). Od momentu ukazania się wyników badania *PANTHER-IPF* zauważono także, że większa toksyczność terapii występowała w czasie, kiedy podawano wysokie dawki prednizonu, co wskazuje że efekt ten był wywołany właśnie działaniem kortykosteroidu w wysokich dawkach a nie azatiopryny (*Staitieh 2015*). **Biorąc pod uwagę brak dowodów naukowych na skuteczność terapii kortykosteroidami, a także dane wskazujące na związane z ich stosowaniem zwiększone ryzyko zgonu oraz związaną współchorobowość aktualne wytyczne praktyki klinicznej nie zalecają stosowania tej grupy leków u chorych z IPF, zarówno w monoterapii** (*Raghu 2011, Behr 2013a, Xaubet 2013, Cottin 2014*), **jak i w ramach terapii trójlekowej** (*ITS 2012, Xaubet 2013, Cottin 2014, Raghu 2015*), co zaznaczono w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego. Stosowanie tej grupy leków dopuszczalne jest wyłącznie w momencie wystąpienia zaostrzenia choroby (*Cottin 2014, Rowińska-Zakrzewska 2015*), na co również zwracano uwagę w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy – ze względu na stan bezpośredniego zagrożenia życia chorego, jaki stanowi zaostrzenie IPF. Z tego względu należy uznać, że kortykosteroidy są lekami stosowanymi doraźnie, a nie w leczeniu przewlekłym choroby, nie stanowią więc standardowej terapii IPF. Ponadto częstość występowania ostrych zaostrzeń choroby, chociaż trudna do oszacowania, jest różna w zależności od jej zaawansowania – stopnia zmniejszenia pojemności płuc (całkowitej, natężonej i/lub obniżenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla[DL_{CO}]) czy nasilenia duszności (*Kim 2013*). Z uwagi na powyższe należy więc przyjąć, że wśród chorych kwalifikujących się do leczenia pirfenidonem w ramach wnioskowanego programu lekowego – pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem choroby – częstość występowania ostrych zaostrzeń, a co za tym idzie przyjmowania kortykosteroidów będzie niska. Podsumowując uwagi dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, **w związku z brakiem terapii hamującej progresję schorzenia u osób cierpiących na idiopatyczne włóknienie płuc dostępnej dla polskich chorych istnieje znaczne, niezaspokojone jeszcze zapotrzebowanie na właściwą terapię przyczynową (*unmet medical need*). Finansowaniem ze środków publicznych objęte są obecnie jedynie procedury z zakresu leczenia wspomagającego, nie wpływające na spowolnienie progresji ani wydłużenie przeżycia pacjentów oraz glikokortykosteroidy – leki których stosowanie nie jest zalecane w przewlekłym leczeniu IPF z powodu ich szkodliwości.**

	W odniesieniu do poruszonej w AWA kwestii postępowania w grupach kontrolnych badań klinicznych (BSC – najlepsze dostępne leczenie wspomagające, z ang. *best supportive care*) należy w pierwszym rzędzie zauważyć, że **wskazane w APD wnioskodawcy opcje terapeutyczne w ramach standardowej terapii (BSC) nie są stosowane równie często u wszystkich pacjentów. Decyzja o procedurach medycznych stosowanych w ramach leczenia wspomagającego zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby i stanu klinicznego chorego.** W tym aspekcie chorzy uwzględnieni w badaniach klinicznych *ASCEND* i *CAPACITY*, z racji występowania u nich choroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, nie wymagali bezwzględnie stosowania leków w ramach BSC. Jedocześnie podkreślić należy, że przewidziana w protokołach w/w badań możliwość stosowania dodatkowych leków dotyczyła terapii doraźnej w sytuacji pogorszenia stanu chorego (zaostrzenia objawów IPF), jednocześnie pacjenci nie mogli stosować przewlekle innej terapii IPF, poza ocenianą. **Stosowanie krótkich cykli azatiopryny, cyklofosfamidu, kortykosteroidów lub acetylocysteiny w badaniach *CAPACITY* i kortykosteroidów w badaniu *ASCEND* (z zaznaczeniem że były podawane w przypadku ostrego zaostrzenia objawów, nie dłużej niż przez 21 dni) nie było elementem leczenia przewlekłego, mającego na celu modyfikację przebiegu choroby. W związku z tym możliwość stosowania dodatkowych leków nie stanowiła czynnika wpływającego na ocenę skuteczności klinicznej pirfenidonu.** Ponadto należy zauważyć, że produkt leczniczy Esbriet znajduje się w obrocie już od ponad 5 lat. Protokoły badań klinicznych III fazy, na podstawie których lek ten został zarejestrowany, zostały zatem opracowane 5 i więcej lat temu i oczywistym jest, że - w związku z dynamicznym rozwojem technologii medycznych – leczenie wspomagające stosowane w tych badaniach było oparte o ówczesny stan wiedzy i może w pewnych aspektach odbiegać od aktualnych wytycznych (np. w zakresie stosowania glikokortykosteroidów). Dla oceny wnioskowanego leku istotne jest, że w analizowanych badaniach RCT zasady postępowania wspomagającego były identyczne w grupach interwencyjnych (pirfenidon) i kontrolnych (placebo), zatem ewentualne różnice względem współczesnych standardów leczenia wspomagającego nie powinny mieć zakłócającego wpływu na obserwowany efekt kliniczny pirfenidonu. Ponadto do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 badań bez randomizacji, prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym 3 badania z grupą kontrolną, w których pirfenidon porównano z rzeczywistą praktyką kliniczną bez udziału pirfenidonu. **Wyniki tych badań potwierdzają, że pirfenidon, stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej, wykazuje rzeczywistą skuteczność i korzystną relację korzyści do ryzyka działań niepożądanych.**
s. 19	<u>Fragment AWA:</u> *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 stosowało terapie składające 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 obarczone niepewnością (szczegółowy komentarz w rozdz. 4 AWA), a wnioskowanie o skuteczności względem BSC na podstawie tych badań również może być niepewne. Uwagi do powyższego fragmentu AWA: Jak zaznaczono już w przedłożonych analizach, w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc stosowane jest najlepsze dostępne leczenie wspomagające, tj. BSC (z ang. *best supportive care*): paliatywna terapia duszności z wykorzystaniem domowego leczenia tlenem, rehabilitacja oddechowa, zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego oraz paliatywna terapia kaszlu za pomocą opioidów stosowanych doustnie. Nie oznacza to jednak, że wszystkie z leków z równą częstością stosowane będą wśród wszystkich chorych z IPF. W związku z faktem, iż do badań klinicznych nad pirfenidonem włączani byli chorzy z łagodną do umiarkowanej postacią choroby (zgodnie z definicją choroby łagodnej do umiarkowanej stosowanej powszechnie w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów rasy białej; %FVC ≥ 50-55%, $\%DL_{CO}$ ≥ 35-40%; *Kolb 2014*), należy spodziewać się, że nasilenie objawów charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej w analizowanej grupie pacjentów tj. duszność czy kaszel mogła nie stwarzać konieczności zastosowania u wszystkich pacjentów paliatywnej terapii duszności (tlenoterapii) czy też paliatywnej terapii kaszlu. Dodatkowo według opinii Prof. dr hab. n. med. Haliny Bartura-Gabryel, konsultant Krajowej w dziedzinie chorób płuc, przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Esbriet obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu „*nie stosuje się aktywnego leczenia, prowadzi się obserwację, u chorych ze wskazaniami można rozważyć transplantację płuc*", co jest zgodne z opisem interwencji stosowanej w ramieniu komparatora w badaniach RCT. Ponadto wyjściowo wśród chorych z badań klinicznych zarówno w ramionach interwencji, jak i komparatora przeważały osoby, które nie paliły tytoniu. Odnosząc się do stosowania u pacjentów z IPF leków stosowanych w leczeniu choroby refluksowej przełyku (GERD) należy zauważyć, że jest to choroba współistniejąca do choroby podstawowej, a jej leczenie (m.in. zapobieganie aspiracji kwaśnej treści żołądkowej poprzez podawanie inhibitorów pompy protonowej) stosowane jest u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem (*Kuś 2011*). W trakcie badań klinicznych z randomizacją oceniających pirfenidon przyjmowanie leków stosowanych w terapii GERD nie było regulowane protokołem badań, należy więc przypuszczać, że były one stosowane u chorych z IPF, u których jednocześnie obecna była ta choroba współistniejąca.

str. 34	Fragment AWA: *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).* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: **Zawarte w analizie weryfikacyjnej próby zestawiania efektywności klinicznej leków Esbriet i Ofev (nintedanib) zostały przeprowadzone niezgodnie z zasadami oceny technologii medycznych i mogą prowadzić do fałszywych wniosków, ponieważ:** • **nintedanib, jako lek nieobjęty refundacją w Polsce, nie został uznany za właściwy komparator względem pirfenidonu,** zarówno w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę, jak i przez analityków Agencji, którzy potwierdzili poprawność wyboru komparatora w analizach wnioskodawcy (AWA, s. 19); • za opracowaniem wtórnym *Rochweg 2016* podano, że pirfenidon i nintedanib „są do siebie zbliżone" w zakresie śmiertelności, nie zwróciwszy przy tym uwagi, że **tylko w przypadku pirfenidonu wykazano istotny wpływ na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów** - metaanaliza 3 wysokiej jakości badań z randomizacją, obejmujących łączną populację **1247 pacjentów**, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej śmiertelności w okresie obserwacji 52 tyg. oraz dłuższych - **do 120 tygodni** (uwzględniając bardziej konserwatywną analizę „zgony w trakcie trwania badania": do 84 tyg.); **w przypadku nintedanibu nie przedstawiono dowodów naukowych wskazujących na wpływ tego leku na śmiertelność/przeżywalność pacjentów** (AWA dla produktu leczniczego Ofev, nr. AOTMiT-OT-4351-35/2015), **w związku z czym przedstawiony w AWA wniosek o porównywalności omawianych leków nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych** (szersze omówienie ograniczeń i wątpliwości związanych z porównaniem pośrednim *Rochwerg 2016* przedstawiono w ramach uwag do str. 35 AWA); • **przedstawione dane kliniczne dla pirfenidonu obejmują wyniki badań, w których całkowity okres terapii pirfenidonem wynosił 7 lat** (*RECAP* - przedłużona faza badań RCT *CAPACITY* i ASCEND), **a badania oceniające stosowanie nintedanibu, przedłożone w analizie klinicznej – maksymalnie 52 tyg.** (3 badania – 52 tyg. i 1 badanie - do 28 dni); z przytoczonych danych wynika, że **długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu IPF zostało dotychczas potwierdzone wyłącznie dla pirfenidonu.** Ponadto przedstawione w AWA zestawienie obarczone jest innymi, poważnymi błędami metodologicznymi: • porównania w analizach wnioskodawcy zostały przeprowadzone względem postępowania ograniczonego do leczenia wspomagającego

	(BSC – *best supportive care*) i w analizie weryfikacyjnej Agencja potwierdziła zasadność takiego wyboru (AWA, s.19); w związku z tym jedynie terapia BSC stanowiła właściwy, predefiniowany komparator, a przegląd systematyczny wykonano w oparciu o sformułowane *a priori* kryteria, co jest zgodne z zaleceniami Wytycznych Oceny HTA Agencji, jak i międzynarodowymi, ogólnie uznawanymi zasadami wykonywania przeglądów systematycznych; • w związku z powyższym wykonane przez Agencję porównanie (obejmujące zestawienie własne, bazujące na innym przeglądzie systematycznym oraz dołączonym *ad hoc,* poza przeglądem systematycznym badaniu wtórnym *Rochwerg 2016*) nie zostało oparte na przeglądzie systematycznym, bazującym na jednolitych kryteriach włączenia dla obu zestawianych leków i nie obejmowało oceny wiarygodności przedstawianych danych; • w dokonanym przez Agencję zestawieniu nie porównano zakresu dowodów naukowych dostępnych dla pirfenidonu i nintedanibu, warto więc nadmienić, że – w zakresie badań pierwotnych - w analizie klinicznej dla pirfenidonu przedłożono 5 wysokiej jakości badań z randomizacją (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w warunkach doświadczalnych) oraz 11 badań bez randomizacji (skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w których stosowano oceniany lek, a w analizie klinicznej dla nintedanibu – wyłącznie 4 badania z randomizacją, w których stosowano oceniany lek (źródło: AWA dla produktu leczniczego Ofev, nr. AOTMiT-OT-4351-35/2015); oznacza to wyraźną różnicę jakości i ilości dostępnych dowodów naukowych dla porównywanych leków, która powinna zostać wykazana przez Agencję; • w dokonanym przez Agencję zestawieniu danych dla pirfenidonu i nintedanibu nie porównano okresów obserwacji, a w konsekwencji - dostępności danych długoterminowych dla wymienionych technologii medycznych, należy więc podkreślić, że przedstawione dane kliniczne dla pirfenidonu obejmują wyniki badań, w których całkowity okres terapii pirfenidonem wynosił 7 lat (*RECAP* - przedłużona faza badań RCT *CAPACITY* i ASCEND), a badania oceniające stosowanie nintedanibu, przedłożone w analizie klinicznej – maksymalnie 52 tyg. (3 badania – 52 tyg. i 1 badanie - do 28 dni); z przytoczonych danych wynika, że ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu IPF może obecnie być dokonana wyłącznie dla pirfenidonu – co powinno być pokazane w przypadku prób podejmowania jakiegokolwiek miarodajnego „zestawienia" rozpatrywanych leków; • dokonane zestawienie wyników pirfenidonu i nintedanibu charakteryzuje się licznymi ograniczeniami, m.in. ze względu na różnice w populacjach badań i możliwością stosowania terapii współtowarzyszących – co odnotowują sami analitycy Agencji (AWA, s.34). **Wskazane wyżej błędy metodologiczne mogą prowadzić do fałszywych wniosków, wyprowadzonych niezgodnie z zasadami *Evidence-Based***

	***Medicine* i Wytycznymi Agencji, wobec czego pozostawienie w analizie weryfikacyjnej wyników omawianego zestawienia wydaje się niezasadne. W szczególności nieuzasadniony jest wniosek o porównywalnym wpływie pirfenidonu i nintedanibu na śmiertelność pacjentów, w sytuacji, gdy jedynie w przypadku pirfenidonu wysokiej jakości dowody naukowe wykazują istotne zmniejszenie śmiertelności względem leczenia wspomagającego.**
str. 35	Fragment AWA: *Analitycy Agencji odnaleźli również opracowanie wtórne Rochwerg 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, CAPASITY, 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).* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: W publikacji *Rochwerg 2016,* opisano wyniki metaanalizy sieciowej opartej na podejściu bayesowskim, której celem było porównanie wpływu poszczególnych leków (w tym pirfenidonu i nintedanibu) stosowanych w leczeniu IPF na śmiertelność i występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w okresie obserwacji określonym jako „przeciętnie roczny" *(„(an average of) 1 year"* (s. 3). Do pośredniego porównania pirfenidonu z nintedanibem autorzy włączyli po stronie pirfenidonu dane z prób *CAPACITY* i *ASCEND* oraz japońskich prób *SP2 i SP3*, natomiast analizując wyniki dla nintedanibu - badania *TOMORROW* i *INPULSIS*. W ocenie szansy zgonu (pirfenidon vs nintedanib) otrzymano wyniki OR = 0,95 (95% CrI: 0,36; 2,24), natomiast w analizie częstości występowania SAEs OR = 1,04 (95% CrI: 0,51; 2,24), co wskazywało według Rochwerg i współautorów na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. **W analizie weryfikacyjnej Agencji nie zwrócono uwagi na istotne ograniczenia wnioskowania na podstawie porównań pośrednich wykonanych metodą metaanalizy sieciowej *(Bayesian MTC)*, takich jak:** • poza danymi empirycznymi (dowodami naukowymi) kluczowy wpływ na wyniki tego typu metaanaliz mają **arbitralnie przyjmowane założenia** dotyczące rozkładów ocenianych parametrów; • znaczna złożoność modelu oraz stosowanego oprogramowania **utrudniająca, a często uniemożliwiająca niezależną walidację**; • wykorzystywane badania źródłowe wykazują zwykle znaczną **heterogeniczność** kliniczną i metodologiczną. W związku z powyższymi ograniczeniami **Wytyczne EUnetHTA wskazują, że preferowaną metodą porównań pośrednich jest metoda Buchera, ze względu na zbyt dużą złożoność metod bayesowskich** (*EUnetHTA Guidelines - Comparators & Comparisons*). W analizie weryfikacyjnej Agencji za opracowaniem *Rochweg 2016* podano,

że pirfenidon i nintedanib „są do siebie zbliżone" w zakresie śmiertelności, nie zwróciwszy przy tym uwagi, że **tylko w przypadku pirfenidonu wykazano istotny wpływ na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów** - metaanaliza 3 wysokiej jakości badań z randomizacją, obejmujących łączną populację **1247 pacjentów**, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej śmiertelności w okresie obserwacji 52 tyg. oraz dłuższych - **do 120 tygodni** (uwzględniając bardziej konserwatywną analizę „zgony w trakcie trwania badania": do 84 tyg.); **w przypadku nintedanibu nie przedstawiono dowodów naukowych wskazujących na wpływ tego leku na śmiertelność/przeżywalność pacjentów** (AWA dla produktu leczniczego Ofev, nr. AOTMiT-OT-4351-35/2015), **w związku z czym przedstawiony w AWA wniosek o porównywalności omawianych leków nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych**.

Powyższa praca została opisana w analizie weryfikacyjnej *ad hoc*, a jej wnioski zostały przytoczone bez wcześniejszej, wymaganej zasadami *Evidence-Based Medicine*, oceny wiarygodności – pomimo wyrażonych wcześniej przez analityków Agencji (AWA, s.34) wątpliwości dotyczących wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego z nintedanibem, m. in. z uwagi na różnice w populacjach badań i możliwością stosowania terapii współtowarzyszących. **Pogłębiona analiza wiarygodności porównania pośredniego pirfenidon vs nintedanib w pracy *Rochwerg 2016* wykazuje bardzo poważne ograniczenia wiarygodności, na które nie zwrócono uwagi w analizie weryfikacyjnej:**

1) Pominięcie etapu oceny heterogeniczności Zgodnie z dobrą praktyką prowadzenia porównań pośrednich, wyrażoną m.in. w Wytycznych Agencji (rozdz. 3.2.3) wstępny etap porównania pośredniego stanowi dokładna analiza metodyki badań oraz ocena różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji (tj. wspólnej grupy referencyjnej – tu: BSC), otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Jest to etap kluczowy dla dalszego postępowania, ponieważ, jak wskazują Wytyczne Agencji „Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne". Opis metodyki pracy *Rochwerg 2016* wskazuje, że autorzy ograniczyli się do oceny heterogeniczności statystycznej, nie przeprowadzono natomiast analizy heterogeniczności klinicznej (porównanie populacji i interwencji referencyjnych) i metodologicznej (definicje punktów końcowych, w tym długość okresów obserwacji). Tymczasem porównując dane po stronie pirfenidonu i nintedanibu włączone do analizy *Rochwerg 2016* można zauważyć poważną nierównowagę czynników zakłócających, stawiającą pod znakiem zapytania wiarygodność uzyskanych wyników:

    - analiza danych zawartych w tabeli 1 cytowanej pracy (s. 5-6) wskazuje, że w celu oceny śmiertelności po stronie pirfenidonu przeprowadzono metaanalizę ilorazów szans zgonu w zróżnicowanych okresach obserwacji, 9 mies. (1 badanie), 12 mies. (2 badania) i 24 mies. (1 badanie), natomiast po stronie nintedanibu – tylko z okresu 12 mies. (1 badanie); takie podejście w oczywisty sposób faworyzuje nintedanib, ponieważ tylko po stronie pirfenidonu uwzględniono śmiertelność 2-letnią – co biorąc pod uwagę zarówno ciężkość samej choroby jak i przeciętny wiek pacjentów zawyża śmiertelność po stronie pirfenidonu (w rzeczywistości roczna

	śmiertelność w badaniach nintedanibu porównywana jest z dłuższą (do 2 lat) śmiertelnością po stronie pirfenidonu – czyli definicje punktów końcowych dla porównywanych leków są odmienne); • heterogeniczność kliniczna pomiędzy badaniami po stronie pirfenidonu i nintedanibu została odnotowana przez Agencję (AWA, s. 34), i można zauważyć, że wpływ wyjściowego niezrównoważenia widoczny jest w wynikach grup referencyjnych: roczna śmiertelność w grupach BSC po stronie pirfenidonu wyniosła (odsetki obliczono wg danych w Tabeli 1 omawianej pracy) 3,8% i 7,2%, odpowiednio w badaniach *Taniguchi 2010* i *King 2014*, podczas gdy w badaniach dla nintedanibu, w tym samym okresie obserwacji odnotowano 7,8% (*INPULSIS*) i 10,6% (*Richeldi 2011*) zgonów. Wyższa roczna śmiertelność w grupach kontrolnych badań dla nintedanibu może być konsekwencją różnic w charakterystyce prób, stosowanym postępowaniu wspomagającym bądź innych, nieznanych czynnikach zakłócających i – bez względu na źródło – wskazują, że w badaniach po stronie porównywanych leków oceniano (w rozumieniu statystycznym) inne efekty, co poddaje w wątpliwość zasadność ich porównywania i wyprowadzania na tej podstawie wniosków o porównywalności pirfenidonu i nintedanibu. 2) Nieprawidłowa metaanaliza „rocznej śmiertelności" W omawianej pracy zastosowano błędne podejście statystyczne w ocenie śmiertelności/przeżywalności, polegające na uśrednianiu (metaanalizowaniu) i pośrednim porównywaniu ilorazów szans (OR) zgonu uzyskanych w zróżnicowanych okresach obserwacji (rok dla nintedanibu; od 9 do 24 mies. dla pirfenidonu), co mogło spowodować niedoszacowanie skuteczności pirfenidonu; przy istniejących różnicach w okresach obserwacji właściwym podejściem jest analiza uwzględniająca zróżnicowanie czasu do zdarzenia, w której wynikiem jest hazard względny (*HR – Hazard Ratio*), jednak nie zostało ono zastosowane w analizie *Rochwerg 2016*. Wytyczne EUnetHTA dotyczące punktów końcowych (*Guideline - Clinical Endpoints, Feb. 2013,* s. 15) wskazują, że złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej jest całkowite przeżycie (*overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu, z czego wynika także zalecana metoda analizy statystycznej – typu czas-do-zdarzenia (ang. *time-to-event).* Zaawansowane warianty metaanalizy bayesowskiej umożliwiają uwzględnienie różnic okresów obserwacji, jednak opis metodyki cytowanej pracy wskazuje, że zastosowano standardowe podejście, w którym wszystkie badania potraktowano (nieprawidłowo) jako próby z rocznym („przeciętnie rocznym") okresem obserwacji. 3) Nieprawidłowy dobór badań do metaanalizy po stronie pirfenidonu Włączenie do wspólnej metaanalizy wyników japońskich prób *SP2* i *SP3*, których metodologia (a zwłaszcza kryteria włączenia chorych do badania) odbiegały od pozostałych prób prowadzonych w populacji chorych rasy białej dodatkowo zwiększa niepewność przeprowadzonych oszacowań. W analizie klinicznej wnioskodawcy *(Aestimo 2015)* wyniki prób *SP2* i *SP3* nie były poddawane metaanalizie łącznie z pozostałymi badaniami RCT ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną (różnice wyjściowych charakterystyk chorych, zastosowanych klasyfikacji ciężkości IPF

	i związane z nimi różnice w postępowaniu medycznym), a poprawność takiego podejścia potwierdzili analitycy Agencji (AWA s. 26). Ze względu na wyjściową odmienność kliniczną, próby japońskie charakteryzowały się niższą śmiertelnością (ponadto w jednym z badań okres obserwacji był krótszy niż rok – 9 mies.) i uwzględnienie ich w metaanalizie prawdopodobnie zaniżyło efekt pirfenidonu względem BSC (OR zgonu podany w tabeli 2 cytowanej pracy, równy 0,65, 95% CI: 0,33-1,13, jest nieistotny statystycznie i niezgodny z poprawną metaanalizą śmiertelności przedstawioną w analizie wnioskodawcy, wykorzystującą informację o czasie do zgonu). Poza wykazanymi wyżej błędami metodologicznymi należy zauważyć, że założenia metodologiczne analizy *Rochwerg 2016* nie pozwalają na pełną porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii pirfenidonem względem nintedanibu, ponieważ: • ograniczają zakres dowodów naukowych do badań RCT, które były dostępne dla autorów tej pracy, pomijając dane długoterminowe oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przypadku terapii pirfenidonem, która w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc stosowana jest od roku 2011 i stanowi standard postępowania zalecany wytycznymi klinicznymi, dostępne są wyniki oceny długookresowej. W ramach przedłożonej przez wnioskodawcę analizy klinicznej przedstawiono, obok wyników prób *CAPACITY* i *ASCEND*, również wyniki prospektywnej próby kohortowej *RECAP* oraz badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej *PIPF-002* (nieopublikowane dane dostarczone przez Zamawiającego). Podejście takie jest zalecane wytycznymi EUnetHTA[6], które wskazują, iż posługiwanie się wyłącznie wynikami badań opublikowanych przeszacowuje skuteczność interwencji, jednocześnie niosąc z sobą ryzyko niedoszacowania ryzyka związanego z jej zastosowaniem. • wnioski z pracy *Rochwerg 2016* wyprowadzono z pominięciem oceny i porównania jakości i poziomu dowodów naukowych dostępnych dla porównywanych terapii. Warto podkreślić, że badania RCT nad pirfenidonem przeprowadzono w populacjach o dużej liczebności (> 200 pacjentów), w których okres obserwacji wynosił *52* (*ASCEND*, *SP3*) lub 72 tygodnie (*CAPACITY 1*, *CAPACITY 2*, przy czym w obu próbach raportowano również wyniki z 52. tygodnia). Próby te charakteryzowały się wysoką jakością ocenianą wg skali Jadad, co potwierdzili analitycy AOTMiT. Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono niepublikowane wyniki dłuższej obserwacji z badania *CAPACITY* - do 120 tygodni. Przedstawiono także wynik przedłużonej fazy badań *CAPACITY 1 i CAPACITY 2* (RECAP - *open label extension)*, w której całkowity okres leczenia pirfenidonem wynosił do 7 lat (łącznie z fazą randomizowaną; *InterMune 2014*). Porównując te dane w dostępnymi badaniami nad nintedanibem zauważalny jest znacznie krótszy okres obserwacji chorych – w próbach *INPULSIS* i *TOMORROW* wynosił on bowiem 52 tygodnie (w próbie *INPULSIS* dodatkowe 4 tygodnie *follow-up*); • z uwagi na krótki okres stosowania produktu leczniczego Ofev w praktyce klinicznej (data rejestracji w EMA: 15.01.2015 r.) brak jest

[6] Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. July 2015. Dostępne online pod adresem: http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-methodological-guideline-process-information-retrieval-systematic-reviews-and-healt

	również badań prowadzonych wśród chorych z IPF w dłuższym okresie obserwacji, w tym badań efektywności praktycznej, podczas gdy w przypadku pirfenidonu do analizy włączono wyniki 11 badań bez randomizacji, umożliwiających ocenę efektywności leku w rzeczywistej praktyce klinicznej; metodyka badania *Rochwerg 2016* nie pozwala na zauważenie i uwzględnienie we wnioskowaniu wspomnianych różnic w zakresie i poziomie dowodów naukowych pomiędzy lekami. Wskazane wyżej błędy metodologiczne mogą prowadzić do fałszywych wniosków, wyprowadzonych niezgodnie z zasadami *Evidence-Based Medicine* i Wytycznymi Agencji, wobec czego pozostawienie w analizie weryfikacyjnej wniosków z publikacji *Rochwerg 2016* wydaje się niezasadne, zwłaszcza bez przedstawienia ograniczeń i błędów metodologicznych związanych z tą pracą. **W szczególności nieuzasadniony jest wniosek o porównywalnym wpływie pirfenidonu i nintedanibu na śmiertelność pacjentów, w sytuacji, gdy jedynie w przypadku pirfenidonu wysokiej jakości dowody naukowe wykazują istotne zmniejszenie śmiertelności względem leczenia wspomagającego.**
str. 25	Fragment AWA: *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 CAPASITY 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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: W analizie klinicznej Wnioskodawcy odnotowano, iż w stosowana w badaniu *PIPF-002* dawka pirfenidonu nie odpowiadała zalecanej w ChPL Esbriet. Zaznaczyć należy, że wyniki rozpatrywanego badania nie zostały opublikowane, a chorzy w nim uczestniczący zostali opisani razem z populacją chorych z badań *CAPACITY* i *RECAP* w publikacji *Valeyre 2014* prezentującej ocenę bezpieczeństwa pirfenidonu w okresie terapii do 2,6 lat. Chorzy otrzymujący niewłaściwe dawkowanie pirfenidonu w badaniu *PIPF-002* stanowili 11% populacji pacjentów opisanej w publikacji *Valeyre 2014*, zatem ich wpływ na profil bezpieczeństwa leku jest znikomy. Większa dawka pirfenidonu w badaniu *PIPF-002* nie mogła mieć jakiegokolwiek wpływu na ocenę skuteczności pirfenidonu, ponieważ we wspomnianej publikacji podano wyłącznie wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych. Stosowanie większej niż zalecana dawki leku w ocenie bezpieczeństwa działa w kierunku konserwatywnym, tj. większego ryzyka zdarzeń niepożądanych. Ponadto Wytyczne Agencji zalecają szeroką ocenę bezpieczeństwa, wykraczającą poza zakres badań uwzględnianych w przeglądzie systematycznym skuteczności klinicznej. W kontekście oceny bezpieczeństwa warto także uwzględnić fakt, że w uaktualnionej analizie w publikacji *Lancaster 2016* (praca nie uwzględniona

	w analizie wnioskodawcy, ponieważ została opublikowana po złożeniu wniosku o objęcie refundacją), akceptowalny profil bezpieczeństwa pirfenidonu potwierdzono w populacji 1299 chorych w dłuższym okresie terapii – do 9,9 lat (na podstawie danych z badań *CAPACITY*, *RECAP*, *PIPF-002*, uzupełnionych o wyniki dla 278 chorych z badania *ASCEND*).
str. 26/27	Fragment AWA: *Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:* • *warto zauważyć, że w przypadku niektórych PK (m. in. dot. oceny w 6MWT), różnice uzyskiwane pomiędzy analizowanymi grupami były IS w badaniu CAPASITY 1, natomiast w badaniu CAPASITY 2 nie osiągano istotności. Wnioskodawca odnosi się do analogicznego zagadnienia w swoich ograniczeniach w kontekście oceny zmian FVC, gdzie IS różnic uzyskiwano w badaniu CAPASITY 2 (sytuacja odwrotna niż opisana powyżej). Wnioskodawca podaje, że wynikało to ze zróżnicowania obrazu klinicznego IPF w obu grupach PLC. W badaniach CAPASITY 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 w IS wyników pomiędzy badaniami.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: W analizie klinicznej wnioskodawcy wyjaśniono przyczynę zróżnicowania wyników w zakresie oceny zmian należnej wartości FVC pomiędzy badaniami *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*. Autorzy badań klinicznych przyczyn obserwowanej rozbieżności upatrują w rozbieżności różnic zmian %FVC notowanych w grupach placebo – tj. mniejszy od spodziewanego spadek wartości %FVC w okresie 52 tygodni obserwacji w grupie kontrolnej badania *CAPACITY 1*, wpływający na brak istotnej statystycznie różnic pomiędzy grupami PIR vs PLC po zakończeniu obserwacji dla głównego punktu końcowego (72 tygodnie), jednocześnie przy porównywalnej wielkości zmian analizowanego parametru w obrębie grup pirfenidonu w obu badaniach *CAPACITY*. W badaniu *CAPACITY 1* obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w ocenie zmian wartości %FVC, na korzyść pirfenidonu, w pośrednich punktach czasowych w trakcie okresu leczenia – istotny statystycznie efekt terapii zanikł w 60. tygodniu i pozostał nieistotny statystycznie w 72. tygodniu, co może przemawiać za zróżnicowaniem przebiegu IPF i osobniczą zmiennością tej choroby. W przypadku oceny zmian należnej wartości FVC, podobnie jak w ocenie zmian dystansu pokonywanego w teście 6MWT, po rozpoczęciu obserwacji chorzy mogli wykazywać dużą indywidualną zmienność uzyskiwanych wyników związaną ze zróżnicowanym przebiegiem IPF. Niemniej **wyniki obu badań *CAPACITY*, pomimo rozbieżności w przypadku analizy statystycznej wyników, były spójne w zakresie kierunku zmian analizowanych parametrów, świadczący o korzystnym wpływie stosowania pirfenidonu** w porównaniu do placebo (tj. zahamowanie ubytku %FVC i ograniczenie redukcji dystansu pokonywanego w 6MWT). Należy również podkreślić, że **istotny statystycznie efekt zmniejszenie ubytku %FVC w grupach pirfenidonu i zmian dystansu pokonywanego w teście 6MWT w porównaniu do grup placebo w okresie obserwacji 52 tygodni został potwierdzony w dużej próbie pacjentów, obejmującej łączne populacje badań *ASCEND* i *CAPACITY***. Dzięki połączeniu danych

	z trzech badań uzyskano większą precyzję i wiarygodność oszacowania efektu analizowanej terapii, niż w przypadku pojedynczych prób klinicznych.
str. 32	Fragment AWA: *Analitycy Agencji odnaleźli dokument będący listem do redakcji Elsevier (Campainha 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 pogarszania stanu chorego zostały wykluczone. W obu przypadkach zaprzestanie leczenia wiązało się z poprawą stanu zdrowia pacjentów.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Cytowana praca (*Campainha 2015*) ukazała się po dacie ukończenia wyszukiwania publikacji do analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy; ponadto do analizy wnioskodawcy nie włączano danych o najniższej wiarygodności, za jakie należy uznać publikacje typu opisu przypadków opublikowane jako list. Warto zaznaczyć, że dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa pirfenidonu dostarcza publikacja *Valeyre 2014*, uwzględniona w analizie klinicznej wnioskodawcy, prezentująca ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych u 789 chorych leczonych pirfenidonem w okresie ekspozycji o medianie 2,6 lat (zakres: 1 tydz. do 7,7 lat), łącznie w badaniach *CAPACITY*, *RECAP* i *PIPF-002*.
str. 33	Fragment AWA: *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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją dostarczają dowodów naukowych najwyższej jakości i pomięcie ich części w analizie weryfikacyjnej stanowi odstępstwo od aktualnych Wytycznych oceny technologii medycznych Agencji. W przypadku badań japońskich *SP-2* (Jadad: 4/5 pkt.) i *SP-3* (Jadad: 5/5 pkt.) bezpośrednio skutkuje to wykluczeniem z analizy wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność kliniczną pirfenidonu. Podkreślić należy, że **oba pominięte w analizie weryfikacyjnej RCT dostarczają wyników świadczących m.in. o istotnym statystycznie wpływie pirfenidonu w porównaniu do placebo na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrych zaostrzeń objawów IPF w okresie 36 tygodni obserwacji (co stanowiło podstawę do przedwczesnego zakończenia próby *SP-2*), oraz o istotnym statystycznie wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie 52 tygodni obserwacji (*SP-3*)**. Uwzględniając ten fakt, niezasadnym jest argumentacja o pomięciu w AWA prezentacji wyników japońskich badań, o czym świadczy wspomniana analiza PFS w próbie *SP-3* w okresie 52 obserwacji (zważywszy, że dla takiego samego okresu obserwacji dostępna jest łączna analiza badań *ASCEND* i

	CAPACITY).
str. 33	Fragment 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.* Uwagi do powyższego fragmentu AWA: W analizie weryfikacyjnej sporządzonej dla leku Esbriet uwzględniono 3 na 5 przedstawionych badań RCT i nie uwzględniono żadnego z 11 badań bez randomizacji, czyli weryfikacji poddano jedynie 3 na 16 badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W szczególności pominięto dowody naukowe z badań obserwacyjnych, właściwych do oceny praktycznej skuteczności leku (w rzeczywistej praktyce klinicznej). Zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji, rozdz. 3.1, „poszukiwane w toku analizy dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*)", a zgodnie z rozdz. 3.1.1. „Dane odnoszące się do efektywności praktycznej pochodzą z pragmatycznych prób klinicznych. Można je również otrzymać z badań obserwacyjnych i baz danych (w tym rejestrów pacjentów) (...)"; **wnioskodawca przedstawił dane z badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę efektywności praktycznej kierując się Wytycznymi Agencji; przedstawione badania zostały zidentyfikowane zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego i stanowią one najbardziej wiarygodne dostępne dowody naukowe dotyczące praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu.** Uwzględniając dane z badań obserwacyjnych wnioskodawca kierował się także przesłankami ustawowymi - na konieczność rozpatrzenia skuteczności praktycznej w procesie rozpatrywania wniosku o refundację wprost wskazują przepisy art. 12 pkt 4 oraz art. 35 ust. 7 pkt 3 *Ustawy o refundacji.* **Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 badań bez randomizacji, prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w dużej, niewyselekcjonowanej populacji chorych na IPF, obejmującej 1872 pacjentów, w tym 3 badania z grupą kontrolną, w których pirfenidon porównano z rzeczywistą praktyką kliniczną bez udziału pirfenidonu. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami badań z randomizacją i potwierdzają, że pirfenidon, stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej, wykazuje rzeczywistą skuteczność i korzystną relację korzyści do ryzyka działań niepożądanych.** Agencja tłumaczy decyzję o odstąpieniu od pełnej prezentacji i weryfikacji dowodów naukowych retrospektywnym schematem większości przedstawionych badań bez randomizacji (9 na 11) oraz „dostępnością badań wyższej jakości" (tj. badań klinicznych z randomizacją). Istotnie, badania typu RCT uznawane są za dowody najwyższej jakości - w odniesieniu do skuteczności klinicznej terapii; pozwalają one ocenić skuteczność kliniczną

	w ściśle kontrolowanych warunkach eksperymentalnych, dzięki czemu uzyskiwana jest najwyższa możliwa tzw. wewnętrzna wiarygodność wyników; dla uzyskania pełnej oceny technologii medycznej istotne jest jednak uzupełnienie informacji uzyskanej w warunkach eksperymentu o dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, w której o wyborze terapii nie decyduje randomizacja a populacja leczonych chorych obejmuje pacjentów, którzy często nie są kwalifikowani do badań RCT z powodu zaawansowanego wieku, krótkiego oczekiwanego przeżycia lub istotnej współchorobowości. Agencja słusznie zwraca uwagę, że retrospektywność oceny ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników, w analizie weryfikacyjnej pominięto jednak również wyniki przedstawionych badań prospektywnych; co więcej retrospektywny charakter analizowania danych nie musi przesądzać o niskiej jakości otrzymywanej informacji – np. retrospektywne analizy oparte na wieloletnich rejestrach klinicznych, prowadzonych prospektywnie na podstawie ścisłego protokołu i obejmujących duże populacje pacjentów uważane są za istotne źródła informacji o praktycznej skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Brak danych dotyczących efektywności praktycznej był problemem często odnotowywanym w rekomendacjach Prezesa Agencji dotyczących refundacji leków (np. rekomendacje nr 9/2014, 122/2014, 124/2014, 125/2014). **Niejednokrotnie brak badań obserwacyjnych w puli dostępnych dowodów naukowych stanowił przesłankę negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT – w tym kontekście pominięcie badań oceniających skuteczność praktyczną, zawartych w systematycznym przeglądzie wnioskodawcy wydaje się szczególnie niepokojące, gdyż może prowadzić do błędnych wniosków w całościowej ocenie wartości leku przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji.** Mając na uwadze logiczny związek pomiędzy wynikami weryfikacji dowodów naukowych przedstawianych w analizie weryfikacyjnej a wydawanymi na podstawie tej weryfikacji stanowiskiem Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji, należy stwierdzić, że pominięcie istotnej części dowodów naukowych w AWA rodzi istotne ryzyko oparcia wspomnianych dokumentów na niepełnej puli dowodów naukowych, w sposób niezgodny z zasadami prezentowanymi m.in. w Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych, jak i przytoczonymi wyżej przepisami *Ustawy o refundacji.* Należy mieć również na uwadze, że oceniany produkt leczniczy, jako terapia adresowana do osób cierpiących na chorobę rzadką, posiada status leku sierocego. Rzadkość występowania rozpatrywanego schorzenia oznacza, że przeprowadzenie badań w próbach chorych o właściwej liczebności jest poważnym wyzwaniem i niejednokrotnie decyzje dotyczące refundacji leków sierocych z konieczności bazują na badaniach niskiej jakości. Dlatego w przypadku oceny leku Esbriet fakt dostępności dowodów naukowych wysokiej jakości, do których należy zarówno 5 badań RCT, w tym badania z wieloletnią obserwacją, jak i badania skuteczności praktycznej, zasługuje na szczególne podkreślenie. Pominięcie wyników badań uzyskanych w łącznej populacji 1827 chorych leczonych poza kontekstem badania klinicznego wydaje się istotnie ograniczać możliwość rzetelnej oceny wartości rozpatrywanej terapii.

	Pozyskanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej było możliwe dzięki długotrwałej obecności produktu leczniczego Esbriet w obrocie, m. in. w rynku europejskim (od lutego 2011 roku) – dzięki ponad 5-letniemu stosowaniu pirfenidonu dostępne są dane pozwalające na pełną, wiarygodną ocenę rzeczywistego stosunku korzyści do ryzyka, co często nie jest możliwe w przypadku wnioskowanych, ocenianych przez Agencję, leków innowacyjnych. Fakt ten powinien zostać uwzględniony w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pirfenidonu, także przy wszelkich próbach zestawiania efektywności ocenianego leku z innymi nierefundowanymi terapiami.
str. 33	Fragment 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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Przedstawiona w AWA informacja o „braku wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów z IPF przyjmujących wnioskowaną technologię, które pochodziłyby z wysokiej jakości badań" jest nieprecyzyjna i może wprowadzać w błąd. Biorąc pod uwagę objawy idiopatycznego włóknienia płuc i ich istotny wpływ na jakość życia pacjenta (patrz np.: *Belkin 2013, Swigris 2005, Nishiyama 2005*), wydaje się, że informacja o ocenie jakości życia w analizie weryfikacyjnej nie powinna pomijać wpływu leczenia na **nasilenie duszności oceniane przez pacjenta** (punkt końcowy typu *PROs – Patient-Reported Outcomes)*. **W przedłożonej analizie wnioskodawcy zawarto następujące wyniki, potwierdzające korzystny wpływ pirfenidonu ja jakość zycia chorych z IPF:** • w łącznej populacji badań RCT CAPACITY i ASCEND (N=1247) wykazano, że stosowanie pirfenidonu **znamiennie zmniejsza nasilenie duszności** ocenianej wg kwestionariusza UCSDQ (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*) w okresie obserwacji 52 tygodni, WMD = -3,2 (95% CI: -0,04; -6,36), p = 0,047; • w łącznej populacji badań RCT CAPACITY i ASCEND (N=1247) wykazano, że **terapia pirfenidonem skutecznie redukuje ryzyko wzrostu nasilenia duszności o ≥20 punktów** (kwestionariusz UCSDQ) **lub zgonu, zarówno w 52-tygodniowym, jak i dłuższym (52-72 tyg.) okresie obserwacji** (RR równe, odpowiednio, 0,76 i 0,83, wyniki istotne statystycznie). Należy więc mieć na uwadze, że ocena wyniku typu PRO, związanego z jakością życia chorych, pochodząca z metaanaliz badań z randomizacją wysokiej jakości (ASCEND: 5/5, CAPACITY: 4/5 pkt w skali Jadad) jest dostępna w przedłożonej analizie klinicznej.
str. 26	Fragmenty AWA: *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); • *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 CAPASITY 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 CAPASITY i ASCEND. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższym podejściem i potwierdzają założenie o homogeniczności badań CAPASITY 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 CAPASITY) 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.* (...)
str. 27 (opis pod tabelą 13)	^ *wnioskodawca nie podaje informacji dot. modelu jaki został zastosowany przy metaanalizach jak również informacji dot. oceny heterogeniczności badań;* <u>Uwaga do powyższych fragmentów AWA:</u> W analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach punktów końcowych dotyczących śmiertelności i przeżycia wolnego od progresji choroby prezentowano opublikowane wyniki analiz przeprowadzonych w połączonej populacji (*pooled population)* pacjentów uczestniczących w badaniach z randomizacją *ASCEND* i *CAPACITY.* Wspomniane analizy były predefiniowane w protokole badania *ASCEND* i opierały się na danych z poziomu pacjenta (IPD – *individual patient data*), nie stanowiły zatem klasycznej metaanalizy wyników, rozumianej jako średnia ważona oszacowań uzyskanych w odrębnych badaniach. Stąd brak w przedłożonej analizie oceny heterogeniczności badań na podstawie wartości p dla testu Q Cochran'a i statystyki I^2, ponieważ statystyki te są przeprowadzane w przypadku metaanalizowania estymatorów efektu odrębnych dla poszczególnych badań. W przypadku omawianej *pooled analysis* stosowano metody statystyczne właściwe dla analizowania danych z poziomu pacjenta, ze stratyfikacją

	względem badania. Wykorzystanie danych z poziomu pacjenta daje większą precyzję oszacowań w porównaniu z wtórną metaanalizą efektów uzyskanych odrębnie w poszczególnych badaniach i jest podejściem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook* ver. 5.1.0. rozdz. 18.1.1). W przypadku pozostałych punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy wykonywali konwencjonalną metaanalizę, jeżeli było to zasadne, każdorazowo podając wartość p dla oceny heterogeniczności danych źródłowych z wykorzystaniem testu Q Cochran'a.
str. 25	Fragment AWA: *Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:* • *w badaniach CAPASITY 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 obarczone dużą niepewnością.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Idiopatyczne włóknienie płuc jest chorobą, której zapadalność wzrasta wraz z wiekiem. Dane epidemiologiczne wskazują, że rozpoznanie tej choroby następuje średnio w wieku 61-66 lat (*Aestimo APD 2015*). Inne dane wskazują, iż szczyt zapadalności dotyczy osób w wieku 50-70 lat, średnio w wieku 61,4 lat, a udział chorych w wieku 30-40 lat wynosi mniej niż 5% (*Akgün 2012*). W związku z powyższym, odnosząc zapis programu lekowego do kryteriów włączenia w badaniach *ASCEND* i *CAPACITY*, można przyjąć, że chorzy w wieku 18-40 lat będą stanowić znikomy odsetek populacji osób chorych na IPF kwalifikujących się do terapii w ramach programu. Uwzględniając powyższe, wskazane w dokumencie AWA rozbieżności pomiędzy kryteriami selekcji odnośnie wieku pacjentów w programie lekowym a kryteriami selekcji w badaniach klinicznych, nie stanowią istotnego ograniczenia wiarygodności zewnętrznej tych badań.
str. 21	Fragment AWA: *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.* W wyszukiwaniu przeprowadzonym w bazie PubMed skorzystano z dostępnej funkcjonalności tej bazy polegającej na automatycznym dopasowywaniu przez bazę właściwych haseł MeSH dzięki wykorzystaniu deskryptora [all]. Szczegółowa fraza, realizowana przez algorytm bazy jest wyświetlana razem z wynikami wyszukiwania w oknie „Search Details" (dostępna także z poziomu zakładki wyszukiwania zaawansowanego, należy kliknąć lewym przyciskiem myszy w numer zapytania i wybrać opcję „Show search details"). I tak, w odniesieniu do wprowadzonych haseł: • zapytanie „pirfenidone[all]" jest przez PubMed wykonywane jako: "pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[All Fields] ("Supplementary Concept" – kategoria uzupełniająca słownik MeSH

	w bazie PubMed; słownik MeSH nie zawiera innego hasła odpowiadającego ocenianej interwencji); • zapytanie „idiopathic pulmonary fibrosis[all]" jest przez PubMed wykonywane jako: "idiopathic pulmonary fibrosis"[MeSH Terms] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[All Fields] (czyli uwzględnia hasło MeSH dla poszukiwanej jednostki chorobowej). W związku z powyższym zastrzeżenie „nieuwzględnienia w strategiach wyszukiwania słownika MESH" jest niezgodne ze stanem faktycznym. Z uwagi na fakt, że baza PubMED jest ogólnodostępną, niekomercyjną wyszukiwarką bibliograficzną, powszechnie stosowaną w realizacji przeglądów systematycznych efektywności klinicznej, wnioskodawca nie zamieszczał powyższych wyjaśnień w tekście analizy. Kompletność wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę została ponadto potwierdzona niezależnym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez Agencję.
Uwagi do oceny ANALIZY EKONOMICZNEJ	
str. 46 (podobnie str. 48)	Fragment AWA: *Powyższa 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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Wnioskowanie w oparciu o analizę *Loveman 2015* obarczone jest niepewnością wynikającą z ograniczeń metodologicznych tej pracy. W analizie przeżycia *Loveman 2015* uwzględniono wyłącznie wyniki badań *CAPACITY*, podczas gdy w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono również nieopublikowane wyniki próby *RECAP* będącej otwartą wydłużoną fazą badań *ASCEND*, *CAPACITY 1* i *CAPACITY 2*. Zatem tylko w analizie Wnioskodawcy zostały uwzględnione najbardziej aktualne dane dotyczące wpływu pirfenidonu na przeżycie chorych z IPF. Z tego względu wyniki oceny przeżycia chorych z IPF poddawanych leczeniu pirfenidonem

były rozbieżne, wynosząc (mediana) 50 miesięcy (4,17 lat) w analizie *Loveman 2015* i 384 tygodnie (mediana 8 lat) w analizach przedłożonych w ramach niniejszego wniosku.

Poniżej przestawiono porównanie źródeł najważniejszych danych wykorzystanych w obu modelach.

	Model Roche	*Loveman 2015*
Przeżycie całkowite	• Dopasowanie modeli parametrycznych. W ramieniu PIR do 7-letnich danych z badań *ASCEND/CAPACITY/RECAP*, a w ramieniu BSC do danych z wieloletniej obserwacji na podstawie rejestru (Strand 2014). Dla obu ramion wybrano model Weibulla. • Przeżycie po przeszczepieniu płuc oszacowano odrębnie na podstawie polskich danych (*Dyszkiewicz 2013*) – 5-letnie przeżycie wynoszące 60%.	• Nie uwzględniono różnic w OS dla poszczególnych interwencji. • Dla stanu przed progresją odczytano dane z wykresu w publikacji badania CAPACITY (do 72 tyg. obserwacji) i przyjęto stałą wartość zgonu 34/138 = 25% (chorzy wypadający ze stanu PFS). • Prawdopodobieństwo zgonu w stanie Progresja oszacowano na podstawie badania Richeldi 2012 (tylko 26 chorych). Dane odczytano z wykresu i dopasowano krzywe parametryczne.--> Wybrano krzywą wykładniczą (najlepsze dopasowanie). • Dodatkowo, doliczano prawdopodobieństwo zgonu z powodu zaostrzenia z dwóch innych źródeł (odrębnie dla stanów przez progresją i progresja). • Przeżycie po przeszczepieniu płuc oszacowano odrębnie na podstawie rejestru ISHLT. Do odczytanych z wykresu danych dopasowano krzywą Weibulla.
Prawdopodobieństwo progresji	Analiza statystyczna uwzględniająca zbiorcze dane z badań ASCEND i CAPACITY, skalibrowane dla osiągnięcia zgodności z definicją progresji choroby zastosowanej w badaniu ASCEND, jako czas do wystąpienia potwierdzonego spadku %FVC o ≥10%, pogorszenia wyniku testu 6MWT o ≥50 m, lub zgonu pacjenta. → Dopasowanie krzywych parametrycznych. → Wybrano rozkład log-normalny (najlepsze dopasowanie).	• Dane dla BSC z badania CAPACITY odczytane z wykresu w publikacji. → Dopasowanie krzywych parametrycznych. → Wybrano rozkład Weibulla (dopasowanie gorsze, niż log-normalny). • Uzyskany model PFS modyfikowano w zależności od rozpatrywanej interwencji (HR).
Zaostrzenie	Zawiera się w progresji IPF.	Uwzględniono oddzielnie. Wykorzystano badnie koreańskie *Song 2011* dla stanu PFS oraz z badania dla sildenafilu (*Zisman 2010*) dla stanu Progresja.

Widoczne są więc znaczące różnice w przyjętych źródłach danych dla najważniejszych parametrów analizy, czyli przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego. W analizie *Loveman 2015* wykorzystano ograniczone dane, dostępne z publikowanych źródeł, które następnie przenoszono do modelu ekonomicznego w oparciu o uproszczoną i niedokładną metodę odczytywania z wykresu K-M. W modelu Roche posłużono się wiarygodnymi danymi pochodzącymi z analizy statystycznej przeprowadzonej na dostępnych autorom, pierwotnych danych z tych badań.

Ocena śmiertelności w badaniu *Loveman 2015* budzi szczególne wątpliwości. Po pierwsze miała ona charakter uproszczony i została ona przeprowadzona w oparciu o dane z różnych źródeł (często o niskiej wiarygodności), z badań CAPACITY wykorzystano jedynie stałe prawdopodobieństwo zgonu dla stanu przed progresją. W modelu Roche ocena OS oparta była na wiarygodnym modelu wykorzystującym długoterminowe wyniki badań z udziałem PIR oraz danych z dużego rejestru chorych z IPF (*Strand 2014*). Po drugie, opierając się tylko na wynikach badania CAPACITY, w badaniu Loveman 2015 nie uwzględniono różnic w OS między PIR a BSC. Natomiast w oparciu o połączone wyniki badań CAPACITY i ASCEND udowodniony został istotny statystycznie korzystny wpływ pirfenidonu na przeżycie całkowite chorych z IPF. Generalnie wszystkie wcześniejsze doniesienia na temat mediany przeżycia chorych z IPF, w świetle nowych dowodów nie są adekwatne dla

	rozważanej populacji, kwalifikującej się do leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Podsumowując, nie jest właściwe porównywanie wyników analizy *Loveman 2015* z wynikami obecnej analizy dla PIR, gdyż opierają się one na zupełnie innych danych i założeniach. W szczególności, wątpliwości budzi fakt, że analiza ta nie uwzględnia różnicy w OS między pirfenidonem a BSC, a także dobór danych o śmiertelności, oparty o zróżnicowane i jakościowo ograniczone opracowania.
str. 46	Fragment AWA: *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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Wartości użyteczności stanów zdrowia są ważnym parametrem modelu ekonomicznego. Generalnie ocena użyteczności w badaniu *Loveman 2015* jest podobna do przyjętej w niniejszej analizie, chociaż faktycznie, w przypadku głównego stanu modelu, jakim jest brak progresji w analizie dla leku Esbriet przyjęto wartość bardziej konserwatywną. Jeśli chodzi o stan po przeszczepieniu płuc, różnice użyteczności między oboma modelami są nieistotne dla wyników, gdyż tylko niewielki odsetek kohorty z IPF trafia do tego stanu. Niemniej jednak, różnice w ocenie tego parametru zupełnie nie mają znaczenia w kontekście rozbieżności w podstawowych założeniach obu analiz, szczególnie w odniesieniu do oceny śmiertelności.
str. 66	Fragment AWA: ... *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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Jak wskazano powyżej koszty tych badań są znikome i są standardowo wykonywane w monitorowaniu pacjentów z IPF, nie stanowią więc kosztów różniących. Ponadto badania obrazowe z ewentualną biopsją płuca (w przypadku niejednoznacznego obrazu TKWR) będą wykonywane przed włączeniem pacjenta do programu (tylko chorzy z pewną diagnozą IPF będą rozważani do włączenia). Należy również wskazać na obliczenia własne Agencji, które wykazały, że modyfikacja założeń dot. kosztów powodowała nieznaczącą zmianę wyników analizy (< 2%). Jednocześnie, należy pamiętać, że w analizie ekonomicznej konserwatywnie nie uwzględniono części RSS. Dlatego przedstawione wyniki analizy ekonomicznej, nawet z uwzględnieniem niewielkiej proponowanej korekty kosztów, nadal mogą być nieco zawyżone, przy założeniu, że proponowane instrumenty podziału ryzyka zostałyby w całości zaimplementowane.

str. 36 str. 49-50, (podobnie str. 51)	Fragment AWA: *(...) w modelu dla ramienia BSC przyjęto skuteczność PLC oraz nie naliczano kosztu terapii BSC, a jedynie koszt świadczeń dodatkowych.* oraz Fragment AWA: *... 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 w chorobie refluksowej przełyku (GERD), gdyż stanowi ona jedną z chorób współistniejących u chorych na IPF.* Uwaga do powyższych fragmentów AWA: Koszty leczenia towarzyszącego zostały pominięte, gdyż nie jest to leczenie przyczynowe IPF (w przeciwieństwie do pirfenidonu), wpływające na postęp choroby. Wspomniane leki towarzyszące stosowane u chorych z IPF wiążą się z leczeniem powikłań i chorób towarzyszących występujących w przebiegu choroby podstawowej (u części pacjentów) i czas ich stosowania oraz dawkowanie różnią się u poszczególnych chorych. Przykładem są inhibitory pompy protonowej stosowane celem leczenia refluksu żołądkowo-przełykowym, które mają niewielki koszt (kilkanaście zł/miesiąc, w tym część to leki OTC) i uwzględnienie go w analizie w obu porównywanych scenariuszach miałoby niezauważalny wpływ na wyniki. Z drugiej strony, dla obu porównywanych terapii przyjęto taką samą częstość stosowania zalecanej w wytycznych tlenoterapii, co może być podejściem konserwatywnym, gdyż w grupie bez PIR progresja choroby występuje wcześniej i prawdopodobnie więcej z nich będzie wymagało takiego postępowania.
str. 41	Fragment AWA: *W kosztach monitorowania przedstawionych powyżej nie uwzględniono gazometrii krwi, pulsoksymetrii, klirens kreatyniny endogennej oraz chirurgicznej biopsji płuca z oceną (badanie nieobligatoryjne), które są wymienione w projekcie ocenianego PL.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Przyjęto, że powyższe badania stanowią koszt nieróżniący, gdyż wykonywane są standardowo w celu monitorowania progresji choroby także u chorych z IPF nieleczonych pirfenidonem (obecnie poza programem). Ponadto badania obrazowe z ewentualną biopsją płuca (w przypadku niejednoznacznego obrazu TKWR) będą wykonywane w wątpliwych przypadkach, przed włączeniem pacjenta do programu (tylko chorzy z pewną diagnozą IPF będą rozważani do włączenia), natomiast pozostałe, jak pomiar saturacji (pulsoksymetria) nie generują kosztów, lub ich koszty są znikome.
str. 44 str. 48, (podobnie str. 50, str. 51 i str. 54)	Fragment AWA: *Dane dotyczące częstości wykonywania poszczególnych badań określone zostały na podstawie przeprowadzonej przez autorów modelu konsultacji z ekspertami zajmującymi się leczeniem pacjentów z populacji docelowej, nie zaś na podstawie zapisów projektu PL.* Oraz Fragment AWA: *... 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.*

	Uwaga do powyższych fragmentów AWA: W projekcie PL zapisano jedynie, że ocenę czynności układu oddechowego wykonuje się co 6 miesięcy, TKRW co 12 miesięcy, ocenę funkcji wątroby w ciągu pierwszych 6 mies. co miesiąc, następnie co 3 miesiące, a także morfologię krwi co 6 miesięcy. Koszty oceny czynności wątroby i morfologii krwi zostały pominięte, gdyż zasadniczo mogą być rozliczone w ramach zwykłej wizyty POZ, nie stanowiącej dodatkowego kosztu z przyjętej perspektywy. Częstość badań funkcji płuc, w okresie pierwszych 2 lat przyjęto na poziomie zgodnym z zapisami programu, natomiast dla późniejszego okresu leczenia, zgodnie z założeniami modelu centralnego przyjęto niewielką korektę, która obniżała średnią liczbę pomiarów do 0,92/6 miesięcy. Generalnie można uznać, że zużycie tego zasobu oceniano w zgodzie z założeniami programu. Jedynie w przypadku TKRW, również za modelem centralnym, przyjęto niższą częstość jego wykonywania, niż wynikająca z zapisów PL. Zatem większość zasobów była oceniana w zgodności z zapisami programu lekowego.
str. 45, (podobnie str. 48)	Fragment AWA: *W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do PL, (...)* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Badania diagnostyczne proponowane w ramach kwalifikacji do programu lekowego z udziałem PIR (np. spirometria, gazometria krwi, pulsoksymetria) są wykonywane standardowo u chorych z IPF, więc u większości chorych nie będą musiały być specjalnie wykonywane, aby zakwalifikować chorego do PL. Dlatego też nie stanowią one kosztu różniącego i uwzględnienie ich w analizie nie było konieczne w przypadku żadnej z porównywanych interwencji. Ponadto najbardziej kosztorodne badania obrazowe z ewentualną biopsją płuca (w przypadku niejednoznacznego obrazu TKWR) będą wykonywane przed włączeniem pacjenta do programu (tylko chorzy z pewną diagnozą IPF będą rozważani do włączenia).
str. 45	Fragment AWA: *... 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.* Uwaga do powyższego fragmentu AWA: W analizie przyjęto zgodne z badaniami klinicznymi dawkowanie PIR, dla którego uzyskano opisywane efekty kliniczne. Przyjęcie maksymalnego dawkowania z ChPL jest nierealistyczne, gdyż w praktyce u części chorych dawka zostanie zredukowana w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Należy również wziąć pod uwagę, że nie wszyscy chorzy przestrzegają zalecanego schematu dawkowania leku (*adherence* < 100%).
Uwagi do oceny ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	
str. 53-54 (podobnie str.67)	Fragment AWA: *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. Esbriet (pirfenidon) OT.4351.9.2016 Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 54/72 Spowodowało to, iż w ostatnim roku horyzontu rzeczywiste rozpowszechnienie stosowania PIR przyjęto na poziomie , nie zaś , 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 ówcześnie 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. <u>Uwaga do powyższego fragmentu AWA:</u> Oszacowania liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wykonywane w ramach analiz wpływu na budżet, stanowią zawsze pewną prognozę rzeczywistości i z natury rzeczy obciążone są niepewnością. Uwagę AOTMiT odnośnie niepewności oszacowań można w zasadzie odnieść do dowolnej AWB, trudno zatem traktować ją jako dodatkowe ograniczenie przedłożonej analizy leku Esbriet®. Należy ponadto podkreślić, że generalnie nie istnieje uniwersalny, „najbardziej niepodważalny i przejrzysty" sposób prognozowania przyszłych udziałów rynkowych. Ze względu na brak obecności leku Esbriet® na rynku polskim, oszacowania polskich ekspertów (dodatkowo mające charakter konsensusu) oraz dane rynkowe pochodzące z krajów, w których lek ten jest już refundowany, wydają się racjonalnym źródłem oszacowań, z pewnością nie ustępującym wiarygodnością alternatywnym podejściom. **Wykorzystanie zagranicznych danych rynkowych w prognozowaniu rozpowszechnienia wnioskowanej technologii stanowi uznaną praktykę i było wielokrotnie akceptowane przez AOTMiT w ramach ocen weryfikacyjnych.** Na drodze konsensusu polscy eksperci ustalili, że prawdopodobny udział terapii z udziałem pirfenidonu w populacji docelowej wyniesie 90% w piątym roku refundacji. Eksperci nie określili jednak tempa rozpowszechniania się tej terapii od momentu uruchomienia programu lekowego. Ponieważ lek Esbriet jest standardem leczenia w innych krajach już od kilku lat, możliwe było oszacowanie tempa przyrostu odsetka chorych leczonych tym lekiem na

	podstawie danych zagranicznych. W przypadku każdego z analizowanych krajów (Francja, Hiszpania, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania) tempo rozpowszechniania PIR było z dobrym przybliżeniem liniowe i takie też założono dla warunków polskich. Nie wydaje się, żeby sytuacja w Polsce była znacząco odmienna od historycznej sytuacji np. w Niemczech, czy Hiszpanii, w kontekście dostępnych opcji leczenia. W tych krajach również populacja chorych z IPF nie miała przed pojawieniem się pirfenidonu innych skutecznych terapii. Dlatego wydaje się, że obserwowane tempo rozpowszechniania się terapii z udziałem leku Esbriet powinno być podobne także w warunkach polskich. Co więcej, wdrożenie leczenia PIR w tych krajach najprawdopodobniej nie było tak ściśle kontrolowane, jak miałoby to miejsce w Polsce, gdzie populacja leczona będzie ściśle kontrolowana za pomocą kryteriów programu lekowego. Analitycy AOTMiT zwracają uwagę na rzekomą rozbieżność między 5-letnimi prognozami ekspertów, a długością horyzontu czasowego w AWB. Prognozowane przez ekspertów rozpowszechnienie PIR zostało oszacowane z uwzględnieniem 5-letniego horyzontu czasowego i nie ma powodu, żeby je modyfikować na potrzeby 4-letniego horyzontu w AWB. Przyjęcie 4-letniego horyzontu czasowego miało na celu przede wszystkim uwidocznienie wpływu proponowanego mechanizmu RSS na wyniki analizy, a także ze względów praktycznych zostało dopasowane do okresu obowiązywania dwóch kolejnych decyzji refundacyjnych (2 + 2 lata). Natomiast w modelu analizy, uwzględniono także 5 rok funkcjonowania programu, wraz z założonym odsetkiem rozpowszechnienia. Jednakże nie ma podstaw, aby zakładać jak robi to AOTMiT, że w związku z pokazywaniem wyników analizy w okresie pierwszych 4 lat funkcjonowania programu leczenia chorych z IPF, należy modyfikować przyjęte założenia dot. tego parametru. Wydaje się, że Analitycy AOTMiT utożsamiają długość horyzontu czasowego analizy z czasem do uzyskania równowagi rynkowej, tj. maksymalnego udziału pirfenidonu. Natomiast eksperci kliniczni nie określili wprost, że w piątym roku 90% udziałów pirfenidonu oznacza osiągnięcie stanu równowagi. Teoretycznie, w dalszym horyzoncie czasowym możliwe byłoby nawet całkowite wysycenie populacji docelowej. Aby jednak je uwzględnić w pełni należałoby zapewne jeszcze bardziej wydłużyć horyzont czasowy (np. o 3 lata, odpowiadające kolejnej decyzji refundacyjnej), co z kolei prowadziłoby do oszacowań o obniżonej wiarygodności, ze względu na odległość w czasie uzyskanych wyników. Przyjęte oszacowania eksperckie są niezależne od horyzontu analizy, a wysycenie populacji docelowej na poziomie 90% nastąpi po prostu poza tym horyzontem, w 5 roku funkcjonowania programu. **Zatem przeliczanie wielkości udziałów rynkowych z 5 na 4 lata horyzontu czasowego AWB prowadziłoby do zniekształcenia wyników.** Oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Ofev wykonano na podstawie niemieckiego rejestru chorych na IPF (INSIGHYS-IPF): • I rok: 180 chorych (min: 148, max: 180) • II rok: 300 chorych (min: 239, max: 371), przy czym zastosowano korektę z uwzględnieniem wielkości populacji w Polsce i Niemczech). Oszacowanie wielkości populacji docelowej w BIA dla Ofevu przeprowadzono biorąc pod uwagę liczbę chorych z IPF włączanych do rejestru w ciągu rocznych okresów. W niemieckim rejestrze kryteriami był wiek powyżej 18 lat i rozpoznanie IPF, w PL były bardziej szczegółowe kryteria kwalifikacji, a mimo to Wnioskodawca dla Ofev założył, że liczba pacjentów będzie wyższa niż bezpośredni wynik oszacowania i zdecydował się na arbitralne zwiększenie liczebności populacji. Choć wydaje się, ze można by oczekiwać sytuacji

	odwrotnej. Należy również zwrócić uwagę, że sytuacja w Niemczech jest zupełnie odmienna aniżeli w Polsce, gdyż Esbriet jest tam refundowany począwszy od 2011 roku, zatem w analizie dla Ofev oparto się na danych (od końca 2012r.) uwzględniających już dostępność pirfenidonu, co może zawyżać populację docelową w kontekście analizowanego początkowego okresu przed dostępnością skutecznego leczenia farmakologicznego, jak obecnie w Polsce. Jednocześnie, w AWB dla Ofevu, w przeciwieństwie do analizy dla PIR nie uwzględniono w oszacowaniach populacji „oczekującej" (bez dostępu do skutecznej terapii) w I roku finansowania programu. W przypadku Esbrietu przyjęto więc bardziej realistyczne podejście analityczne oparte na założeniu, że wyjściowo istnieje populacja oczekującą z *„unmet medical needs"*, a dopiero w dalszym horyzoncie czasowym populację stanowią chorzy nowo diagnozowani. Jest to ważne założenie, gdyż należy oczekiwać, że w pierwszym roku funkcjonowania programu, populacja docelowa będzie wyraźnie większa, niż w następnych latach. Co więcej, w AWB dla Ofevu przyjęto, że wszyscy chorzy z populacji docelowej go otrzymają. Jednakże, w Niemczech mimo, że Esbriet jest refundowany od 2011, jego udziały w połowie 2013 roku wyniosły 36% populacji z IPF. Zatem przyjęcie pokrycia 100% powoduje znaczne zawyżenie liczebności populacji dla Ofevu, gdyż należy oczekiwać, że rozpowszechnienie obu leków powinno być na podobnym poziomie (populacja docelowa dla Esbrietu i Ofevu są zbliżone). W AWB dla Esbriet, na podstawie danych z krajów europejskich i opinii ekspertów przyjęto bardziej realistyczne założenie, z którego wynika stopniowe rozpowszechnianie Esbrietu w leczeniu IPF (18% w I roku finansowania, 36% w II roku finansowania, 54% w III roku finansowania, 72% w IV roku finansowania oraz 90% w V roku finansowania). Dodatkowo, wydaje się, że w AWB dla Ofevu nie uwzględniono śmiertelności i rzeczywistego czas trwania aktywnego leczenia, co natomiast zostało uwzględnione w analizach dla Esbrietu, gdyż modele AE i BIA są ze sobą sprzężone. Założenia AWB dla leku Ofev wydają się więc często arbitralne, uproszczone i tym samym maja niższą wiarygodność, niż oszacowania wynikające z analizy dla leku Esbriet. Jednocześnie należy zauważyć, że w analizie dla Ofev przyjęto bardzo ograniczony, 2-letni horyzont czasowy, na podstawie którego trudno jest wnioskować o rzeczywistej liczbie leczonych i możliwych wydatkach płatnika, w szczególności biorąc pod uwagę przewlekły charakter IPF. Podsumowując, AWB ma charakter prognozy i dlatego ma pewne ograniczenia. Jednak nie ma powodu przypuszczać, że oszacowania dla leku Ofev, oparte na budzących wątpliwości, często arbitralnych założeniach, mogą być bardziej wiarygodne od oszacowań dla leku Esbriet, opartych na konsensusie polskich ekspertów i rzeczywistych danych z krajów, w których leczenie stanowi standard leczenia już od kilku lat. Ponieważ, przy braku polskich danych epidemiologicznych, dane uzyskane od polskich ekspertów, znających specyfikę chorych z IPS, są najbardziej wiarygodnym z dostępnych źródeł danych, należy podkreślić, że przedstawione w analizie oszacowania populacji są na chwilę obecną najbardziej wiarygodne.

str. 55	Fragment AWA: Obliczenia własne Agencji Uwaga do powyższego fragmentu AWA: Warto zauważyć, że modyfikacje założeń w analizie kosztów skutkowały nieznaczącym wpływem na wyniki AWB (wzrost ok. 1%). Oznacza to, że przedstawione obliczenia są wiarygodne w kontekście prognozowania możliwych wydatków płatnika związanych z refundacja leku Esbriet.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Piśmiennictwo wykorzystane w UWAGACH:

Aestimo APD 2015	Kaczor M, Wójcik R, Homa M, Kowal P. Esbriet® (pirfenidon) w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1, Kraków, 2015.
Akgün 2012	Akgün KM, Crothers K, Pisani M. Epidemiology and Management of Common Pulmonary Diseases in Older Persons. J Gerontol A Biol Sci Med. Sci. 2012;67A(3):276-291.
Behr 2012	Behr J. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 2012;367(9):869; author reply 870-871. doi:10.1056/NEJMc1207471#SA1
Behr 2013a	Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohé C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2013;67(02):81-111. doi:10.1055/s-0032-1326009
Belkin 2013	Belkin A, Swigris J. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now?. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:474-479.
Cottin 2014	Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin J-C, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bouquillon B, Carre P, Danel C, Faivre J-B, Ferretti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Philippe B, Prevot G, Stach B, ThivoletBejui F, Cordier J-F, the French National Reference Centre and the Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. Eur. Respir. Rev. 2014;23(132):193-214. doi:10.1183/09059180.00001814.
ITS 2012	Irish Thoracic Society. Position Statement from the Irish Thoracic Society on the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2012.
Kim 2013	Kim DS. Acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2013; 14(1): 86.
Kolb 2014	Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. Eur. Respir. Rev. 2014;23(132):220-224. doi:10.1183/09059180.00002114.
Kuś 2011	Kuś J. Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc, czyli samoistne włóknienie płuc. Borgis - Postępy Nauk Medycznych 2011: 4: 260-266.
Nishiyama 2005	Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Nishimura K. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor?. Respiratory Medicine. 2005;99:408-414.
Raghu 2011	Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier J-F, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
Raghu 2012	aghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968-1977. doi:10.1056/NEJMoa1113354
Richeldi 2003	Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2003;(3):CD002880. doi:10.1002/14651858.CD002880.
Richeldi 2013	Richeldi L. Clinical trials of investigational agents for IPF: a review of a Cochrane report. Respir Res. 2013; 14(Suppl 1): S4. doi: 10.1186/1465-9921-14-S1-S4
Rowińska-Zakrzewska 2015	Rowińska-Zakrzewska E. Choroby śródmiąższowe płuc. Gajewski P., ed. W Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2015; Medycyna Praktyczna: 728-751.
Staitieh 2015	Staitieh BS, Renzoni EA, Veeraraghavan S. Pharmacologic therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, past and future. nn Med. 2015 Mar; 47(2):100-5. doi: 10.3109/07853890.2014.991751.
Swigris 2005	Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Thorax. 2005;60:588-594.
Xaubet 2013	Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch. Bronconeumol. 2013;49(8):343-353. doi:10.1016/j.arbres.2013.03.011.

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy[7]

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

[7] analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.