



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 121/2013 z dnia 1 lipca 2013
w sprawie oceny leku Esbriet (pirfenidon), EAN: 8881661,
opakowanie 63 szt. w ramach programu lekowego: „Leczenie
idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

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

Uzasadnienie

Opublikowane dotychczas wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na istotne korzyści ze stosowania pirfenidonu w grupie chorych na idiopatyczne włóknienie płuc, zwłaszcza w zakresie wpływu na ryzyko zgonu i czas przeżycia całkowitego. Wiadomo również, że jest to terapia obciążona licznymi działaniami niepożądanymi. W chwili obecnej trwają wielośrodkowe badania nad przebiegiem idiopatycznego włóknienia płuc, których wyników należy się spodziewać w ciągu najbliższych kilkunastu miesięcy.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) EAN: 8881661 oraz Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 252 szt., (4x63) EAN: 8881661 w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Esbriet (pirfenidon) kaps. twarda 267 mg, 63 szt., (1x21 i 1x42) EAN: 8881661.

Problem zdrowotny

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



Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05

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

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak TGF β i PDGF (Schaeffer 2011).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla pirfenidonu (PIR) wnioskodawca wskazał terapię trójlekową (N-acetylocysteina, azatiopryna, prednizon), najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) oraz brak leczenia. W opinii analityków Agencji wybór terapii trójlekowej jest niezasadny w świetle dostępnych dowodów i wytycznych klinicznych.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność pirfenidonu w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie 4 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych: SP2 trwającego 39 tygodni (Azuma 2005), SP3 trwającego 52 tygodnie (Taniguchi 2010) i PIPF-004 oraz PIPF-006 trwających 72 tygodnie (Noble 2011). Jako główne należy uznać rejestracyjne badania PIPF-004 oraz PIPF-006 (w analizie wykorzystano skumulowane wyniki tych dwóch badań).

Wpływ PIR na ryzyko zgonu jest bardzo niepewny – statystycznie znamiennej różnicę wykazano tylko w analizie *on-treatment* dla zgonów związanych z IPF, natomiast nie wykazano istnienia znamiennej statystycznie różnicy w pozostałych wykonanych analizach (kumulacji PIPF4+6 *on-treatment* dla zgonów ogółem, kumulacji PIPF4+6 ITT dla zgonów związanych z IPF oraz kumulacji PIPF4+6, SP2 i SP3 ITT dla wszystkich zgonów). W badaniu SP2 był tylko 1 zgon.

Wpływ PIR na czas przeżycia całkowitego jest niepewny – tylko w analizie *on-treatment* w odniesieniu do zgonów związanych z IPF w kumulacji PIPF4+6 uzyskano istotnie statystyczny HR, nie wykazano natomiast istnienia znamienności statystycznej HR w pozostałych wykonanych analizach (PIP4+6 *on-treatment* dla zgonów ogółem, PIPF4+6 ITT dla zgonów związanych z IPF oraz dla wszystkich zgonów)

Wpływ PIR na czas wolny od progresji jest udokumentowany na korzyść PIR vs PLC w badaniu PIPF-004 i kumulacji PIPF4+6 oraz w badaniu SP3, natomiast w badaniu PIPF-006 nie było znamiennej statystycznie różnicy w tym zakresie, a w badaniu SP2 wynik ten nie był oceniany.

Wpływ PIR na pojemność życiową płuc nie jest pewny ze względu na niezgodne wyniki badań PIPF-004 i PIPF-006, w badaniu PIPF-004 stwierdzono statystycznie znamienne mniejszy spadek natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*) w grupie PIR vs PLC, co zdaje się potwierdzać kumulacja PIPF4+6, natomiast w badaniu PIPF-006 i

Wpływ PIR na spadek dystansu marszu ciągłego (6MWD) nie jest pewny ze względu na niezgodne wyniki badań PIPF-004 i PIPF-006; w badaniu PIPF-004 nie było znamiennej statystycznie różnic między grupami PIR i PLC, natomiast w badaniu PIPF-006 stwierdzono znamienne statystycznie mniejszy spadek 6MWD w grupie PIR w porównaniu do PLC, co znalazło odzwierciedlenie także w kumulacji

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych w badaniach dla grupy PIR vs PLC wynosił: dla PIPF4+6 340/345 (98,6%) vs 339/347 (97,7%), dla SP2 72/73 (98,6%) vs 32/36 (88,9%), dla SP3 109/109 (100,0%) vs 106/107 (99,1%). Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano tylko w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 i wynosił on w grupie PIR 113/345 (32,8%), a w grupie PLC 109/347 (31,4%).

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

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

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

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

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych





Wpływ na budżet płatnika publicznego



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-3/2013, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Esbriet (pirfenidon) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”, 20 czerwiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy