

Резюме

на

ДОКЛАД

за оценка на здравната технология,

съгласно чл.17, ал.7 от Наредба №9 от 01.12.2015 година

На Министерството на здравеопазването на Р. България

ЗА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Esbriet 267 mg hard capsule

Приет на заседание на Комисията по оценка на здравните технологии по чл. 5 от Наредба 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии на 18.07.2017 г.

I. Анализ на здравния проблем.

1. Анализ на здравния проблем – идиопатична белодробна фиброза (ИБФ):

1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.

Идиопатичната белодробна фиброза (ИБФ) е едно от най-често срещаните заболявания с неуточнена етиология и висока смъртност при възрастни лица, сред идиопатичните интерстициални пневмони (ИИП). Тя е хетерогенна болест с разнородно протичане, със среден период на преживяемост след поставяне на диагнозата между 2.5 и 3.5 г., и представлява диагноза на изключването. ИИП не е синоним на ИБФ, тъй като тези заболявания включват хетерогенна група дифузни паренхимни белодробни нарушения със сходни клинични, рентгенологични, физиологични и хистологични характеристики, но с изяснена етиология. Няма точни епидемиологични данни за разпространението на ИБФ. Според проведени в САЩ популационни проучвания заболеваемостта от ИБФ варира между 6.8 – 8.8 и 16.3 – 17.4 случая на 100 000 човекогодина в зависимост от обхвата на определението за болестта. Болестността се движи между **14 – 27.9** (тясна дефиниция) и 42.7 – 63 (широка дефиниция) на 100 000 души. Според различни източници, за Европа заболеваемостта варира от **2 до 29 на 100 000**. Широката вариабилност на тези данни се дължи на недиагностицирани случаи или на грешки в диагнозата. **Към момента не са налични официални епидемиологични данни за ИБФ в България, тъй като не съществува официален регистър.**

Около 5 до 6 % от общия процент на диагностицирана ИБФ се дължи на фамилна ИБФ. При фамилните случаи са установени няколко редки генетични варианта (редките хетерозиготни варианти на SFTPA2 и SFTPC гените), а при спорадичната ИБФ – единичен нуклеотиден полиморфизъм (single nucleotide polymorphism, SNP) на гена MUC5B.

ИБФ засяга по-често **мъже на възраст над 60 г.** от всички етнически групи, независимо дали живеят в селски или градски условия, като честотата ѝ нараства с възрастта.

Патоморфологично заболяването се характеризира с нарушение на възстановителните процеси в белодробната тъкан, водещо до фатално натрупване на фибробласти и екстрацелуларен матрикс в белия дроб, което нарушава тъканната му архитектура и функционален капацитет. Хистологично се установява хетерогенна картина – зони на нормален паренхим, примесени със зони на парасептална и субплеврална фиброза, и образуване на изменения тип „пчелна пита“, със или без бронхиектазии. На клетъчно ниво се установява увреда на алвеоларните епителни клетки (АЕК); отключване на възпалителната каскада; усилена експресия на стимулиращи фиброзата цитокини; повишено отлагане на екстрацелуларен матрикс и развитие на фиброзни лезии, известни като „фибробластни фокуси“.

Клинично ИБФ се характеризира с два основни, но неспецифични симптома, на което се дължи забавеното ѝ диагностициране:

- Необясним задух при физически усилия, започващ постепенно и прогресиращ бързо с времето (наблюдава се при около 50% от пациентите);

- Кашлица, обикновено непродуктивна и неподатлива на лечение с антитусивни медикаменти – наблюдава се при над 80% от пациентите.

При физикалните методи на изследване се установяват крепитации в двете белодробни основи, барабанни пръсти.

ИБФ е рядко хронично, прогресивно, необратимо заболяване, което води до тежко нарушение на белодробната функция и произтичащите от това усложнения: влошено качество на живот; намален физически капацитет и толеранс; инвалидизация; екзацербации и чести хоспитализации при изостряне на болестта; необходимост от постоянна кислородотерапия в домашни условия при напреднало заболяване (която в настоящия момент се заплаща от пациента) и **фатален изход средно от 2 до 3.5 години след поставяне на диагнозата.**

1.2. Описание на предлаганата здравна технология.

Здравната технология, която се оценява е свързана с приложението на лекарствения продукт **Esbriet** (pirfenidone), твърди капсули, при пациенти с ИБФ.

Esbriet (pirfenidone) принадлежи към следната фармакотерапевтична група – имunosупресори, други имunosупресори, АТС код: L04AX05.

Esbriet е показан при възрастни за лечение **на лека до умерена** идиопатична белодробна фиброза (ИБФ). При започване на лечение дозата трябва да се титрира до препоръчителната дневна доза от девет капсули на ден за период от 14 дни, както следва:

- дни 1 до 7 по една капсула три пъти дневно (801 mg/ден);
- дни 8 до 14 по две капсули три пъти дневно (1602 mg/ден);
- от ден 15 нататък по три капсули три пъти дневно (2403 mg/ден).

Титрирането на дозата се **извършва в амбулаторни условия и не налага хоспитализация** (данни от притежателя на здравната технология и кратката характеристика на лекарствения продукт).

Препоръчителната дневна доза Esbriet за пациенти с идиопатична белодробна фиброза е три капсули от 267 mg три пъти дневно **приети перорално по време на хранене с една чаша вода**, което прави общо 2403 mg/дневно. При никой пациент не се препоръчват дози над тази. Пациенти, които пропуснат 14 последователни дни от лечението с Esbriet или повече, трябва да започнат терапията отначало, като преминат през първоначалния режим на титриране в продължение на 2 седмици, докато достигнат препоръчителната дневна доза. Ако лечението е прекъснато за по-малко от 14 последователни дни, дозата остава същата, като предишната препоръчителна дневна доза без нужда от титриране. Няма нужда от корекция на дозата при по-възрастните пациенти.

Pirfenidone е нова лекарствена технология, която е показана за лечение на пациенти с ИБФ - първата одобрена лекарствена терапия с показание за ИБФ. Pirfenidone е одобрен за лечение на лека до умерена форма на ИБФ при възрастни по централизирана процедура за всички страни членки на ЕС на 28 февруари 2011 г. от ЕМА (ЕМА, 2011). **Здравната технология е разрешена за употреба в България на 28 февруари 2011 година, централизирана процедура.**

Esbriet (pirfenidone) е показан при възрастни за лечение **на лека до умерена** идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), при наличие на следните критерии по NICE:

- Форсиран витален капацитет (ФВК) на пациента между 50% и 80% от предвидения;

- При прогресия на заболяването във всеки един дванадесет месечен период от лечението (доказан спад на ФВК с 10% или повече) то се прекратява.

1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива, или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология.

Към април 2017 няма реимбурсирана терапия за ИБФ.

2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива:

2.1. Към април 2017 няма реимбурсирана терапия за ИБФ.

2.1.1. Реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог и използван за лечението на същото заболяване или терапията на първи избор

До момента няма данни за приключили клинични проучвания, директно сравняващи pirfenidone с други здравни технологии.

Основен сравнителен продукт е Ofev (nintedanib). Не са провеждани head-to-head клинични изпитвания за pirfenidone и nintedanib, и всяко сравнение на резултатите между изпитвания, проведени с различни групи пациенти и при използване на различни методологии трябва да бъдат тълкувани с повишено внимание. В ЕС pirfenidone е показан при възрастни за лечение на лека до умерена идиопатична белодробна фиброза. В ЕС, nintedanib е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза без ограничение до специфична тежест.

2.1.2. Най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация

Към април 2017 в България няма реимбурсирана терапия за ИБФ.

В същото време реимбурсният статус на лекарствения продукт в други страни от Европейски съюз и извън него по предоставени данни от собственика на разрешение за употреба (Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Обединено кралство; Представявано от Рош България ЕООД по смисъла на чл. 26, ал. 2 на ЗЛПХМ) показва следното: към юни 2016 г., pirfenidone се реимбурсира в 20 от страните членки на ЕС, както и в САЩ, Канада, Исландия, Норвегия.

2.1.3. Нелекарствени терапии и нелечение, когато това е най-често използвано в терапевтичната практика или когато няма други алтернативи за лечение.

Въз основа на националната клинична практика, като основен сравнителен продукт е посочен Ofev (nintedanib).

2.1.4. Изборът на основната сравнителна терапевтична алтернатива е съобразен с националната клинична практика, национални консенсусни и фармакотерапевтичните ръководства.

На базата на приключили многоцентрови проучвания през **2015 г.** се стигна до нови ръководни препоръки, като **pirfenidone** има **Условна препоръка за използване**

През 2015 г. Българското Дружество по Белодробни Болести участва в издаването на Актуализация на Клиничното практически ръководство от 2011 г. – **ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА**, базирано на Официално становище на Американското торакално дружество (ATS), Европейското респираторно дружество (ERS), Японско респираторно дружество (JRS), Торакална асоциация на Латинска Америка (ALAT).

3. Перспектива на оценката

Pirfenidone е нова лекарствена технология, която е показана за лечение на пациенти с ИБФ и е разрешена за употреба в България на **28 февруари 2011 година** – централизирана процедура.

Разглежданата здравна технология няма да доведе до промяна в начините на диагностициране. За поставяне на диагнозата се изисква компютърна томография с висока резолюция. Ще бъде необходим мултидисциплинарен подход – участие на специалист по белодробни болести, рентгенолог и патолог. В момента няма реимбурсирана терапия за ИБФ и разглежданата здравна технология ще доведе до промяна в начина на лечение. Тя ще предостави възможност на специалистите да използват одобрена за лечението на ИБФ лекарствена технология в тяхната практика.

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.

Идиопатичната белодробна фиброза е рядко заболяване. Литературният преглед на публикуваните проучвания не откри публикации, според които може да се оцени честотата на болестта в България. Има посочени единични публикации в представените документи от български автори, които представят данни с недостатъчна доказателствена стойност, тъй като в повечето случаи са обзорни материали или представяне на отделни казуси.

II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.

1. Здравни резултати:

1.1. Анализът е представен въз основа на данни, които представляват клинично значими крайни резултати и имат важна роля при разглеждания здравен проблем.

Клиничната ефикасност на **pirfenidone** е проучена при пациенти с ИБФ в три големи, двойно-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани, Фаза III проучвания, финансирани от InterMune: **PIPF-004 (CAPACITY 2)** и **PIPF-006 (CAPACITY 1)**, които са почти идентични по дизайн, и още едно потвърждаващо проучване с подобен дизайн, **PIPF-016 (ASCEND)**.

Фаза III проучване (SP3), спонсорирано от Shionogi (притежатели на правата за разработка на pirfenidone в Япония, Тайван и Южна Корея); Фаза II проучване (SP2) (използващо формулата с таблетки), спонсорирано от Shionogi; Проучването PIPF-012 (RECAP) допълва с доказателства относно дългосрочното лечение с pirfenidone в 7-годишен проспективен период на проследяване.

Представените проучвания са основните налични към момента по отношение на pirfenidone и са от най-голямо значение за отговаряне на основния въпрос на ОЗТ анализа.

Първичната крайна цел е годишното понижение на форсирания витален капацитет (FVC). Основните вторични крайни цели са промяната спрямо изходно ниво на общия сбор от въпросника за качество на живот – Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) след 52 седмици, и времето до първата остра екзацербация на ИБФ.

1.2. Клинични крайни резултати:

1.2.1. Клинично значими дълготрайни резултати:

- качество на живот (SGRQ)
- смъртност
- безопасност

1.2.2. Междинни клинични резултати с важно икономическо значение, свързани с дългосрочните:

- абсолютна промяна в спада на ФВК, изразен като процент от предвидения ФВК;
- категорийна оценка на абсолютната промяна в спада на ФВК, изразен като процент от предвидения ФВК;
- преживяване без прогресия;
- влошаване;
- промяна в разстоянието при 6 минутен тест с ходене;
- промяна в най-ниските нива на кислородна сатурация при 6 минутния тест с ходене;
- промяна в процента на белодробния дифузионен капацитет (DlCO);
- изразеност на диспнеята, измерена чрез общия сбор на показателите за диспнея;
- средна промяна на виталния капацитет.

2. При сравнителния анализ е проведен систематичен преглед за:

2.1. Сравнение с най-малко една реимбурсирана терапевтична алтернатива, а когато няма такава в момента - с друга алтернативна технология.

Идентифицирането на проучванията за анализ на ефикасността, терапевтичната ефективност и безопасността на pirfenidone при лечение на ИБФ е извършено чрез изследователски протокол, съобразен с изискванията на стандарта PRISMA за провеждане на систематични обзори и мета-анализи (Moher, 2009).

Проведен е систематичен преглед на научната литература, засягаща ефикасността, терапевтичната ефективност и безопасността на pirfenidone. Осъществено е търсене на клинични проучвания в базата данни на U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov) по ключова фраза “pirfenidone” AND “IPF” с цел идентифициране на съответните клинични изпитвания към месец юли 2016 г. Изборът на тази база данни е съобразен с факта, че не всички завършени проучвания са публикувани към момента на

изготвяне на настоящия доклад за оценка на здравна технология.

Критериите за включване на проучвания в анализа на ефикасността, терапевтичната ефективност и безопасността на *pirfenidone* са относително отворени – основен критерий е пациентите да бъдат с диагноза ИБФ. Сравнението е между *pirfenidone* и плацебо, без ограничения по отношение на докладваните резултати. От анализа са изключени проучвания фаза I, II, *in vitro* проучвания, обзори, проучвания не върху хора и проучвания, които не са завършени.

2.2. Идентифициране на всички клинични изпитвания, касаещи ефикасност, ефективност и безопасност.

Открити са 23 проучвания в clinicaltrials.gov – 8 текущи, 5 с други лекарствени продукти, 3 проучвания фаза II, 4 проучвания във фаза III, 2 обсервационни проучвания и 1 програма за разширен достъп на пациентите до *pirfenidone*. В по-нататъшния анализ на ефикасността, терапевтичната ефективност и безопасността са включени 4-те клинични изпитвания във фаза III, 1 допълнително идентифицирано проучване фаза III и 1 допълнително идентифицирано проучване фаза II. Намерените проучвания са анализирани спрямо критериите за включване и изключване в по-нататъшния анализ.

В резултат, на което за анализ и оценка се приемат следните проучвания:

- три големи, двойно-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани Фаза III проучвания за *pirfenidone* за ИБФ, финансирани от InterMune: **PIPF-004 (CAPACITY 2)** и **PIPF-006 (CAPACITY 1)**, които са почти идентични по дизайн, и още едно потвърждаващо проучване с подобен дизайн, **PIPF-016 (ASCEND)**.

- Фаза III проучване (**SP3**), спонсорирано от Shionogi (притежатели на правата за разработка на *pirfenidone* в Япония, Тайван и Южна Корея);

- Фаза II проучване (**SP2**) (използващо формулата с таблетки), спонсорирано от Shionogi;

- Проучването **PIPF-012 (RECAP)** допълва с доказателства относно дългосрочното лечение с *pirfenidone* в 7-годишен проспективен период на проследяване.

2.3. Обективен анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията.

Основната работна хипотеза е насочена към доказване на клиничното превъзходство на *pirfenidone* спрямо плацебо. Единствено проучването PIPF-012/RECAP има за цел да изучи дългосрочната ефикасност и безопасност на продукта при лечение на ИБФ. Приложени са широк набор от статистически инструменти за определяне размера на извадката, изчисляване на корелации и управление на данни.

Обективният анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията е извършен чрез подходящи за целта статистически методи – рангов ANOVA анализ, дескриптивна статистика, процедура на Hochberg за множествени сравнения, log-rank тест, коефициент на риска въз основа на Cox proportional hazards model, метод на най-малко значимата разлика, основан на еднопосочна ANOVA, методът на Kaplan-Meier, точен тест на Fisher, тест на Wilcoxon, хи-квадрат тест, тест на Welch.

На липсващите стойности поради смърт се дава най-лош ранг в анализите на ANOVA и възможно най-лош резултат в анализите на средната промяна (например ФВК=0) и анализите по категории. Други липсващи данни са вписани със средна стойност от трима пациенти с най-малката сума от разликите в квадратите от всяко посещение с данни, които не липсват. Като анализ на чувствителността е използвано последно проведено пренесено наблюдение (LOCF).

Основните резултати доказват, че:

- Pirfenidone статистически значимо намалява спада от изходното ниво в проценти предвиден ФВК;
- Pirfenidone статистически значимо редуцира смъртността, свързана с ИБФ;
- Pirfenidone статистически значимо редуцира риска от смърт или прогресия на болестта в сравнение с плацебо;
- Pirfenidone редуцира статистически значимо спада в разстоянието, изминато при 6-MWT спрямо плацебо;
- Относителният дял на пациентите с влошена оценка на качеството на живот по SOBQ (увеличение с ≥ 20 точки или смъртност), е по-малък при групата на pirfenidone в сравнение с плацебо групата.

Резултатите относно ефикасността от клиничните изпитвания на pirfenidone са приложими за голям брой различни пазари. Три основни, Фаза III проучвания (PIPF-016, PIPF-004, PIPF-006) демонстрират ефикасността на pirfenidone при около 1600 пациенти от цяла Азия, Северна и Южна Америка и Европа (King, 2014a; Noble, 2011; Noble, 2014), с допълнителни доказателства от SP2 и SP3 - две японски клинични изпитвания (Azuma, 2005; Taniguchi, 2010).

1. Своевременно и последователно лечение с pirfenidone забавя спада на белодробната функция:

- Ползата от лечението с pirfenidone за белодробната функция е отчетлива в рамките на 12 седмици от началото на лечението и се запазва по време на цялото проучване, с прогресивно увеличаваща се разлика в спада на процента предвиден ФВК в полза на pirfenidone в рамките на 52 седмици (Noble, 2014);
- Средната промяна във ФВК от изходното ниво до седмица 52 е -216 ml сборно за групата, приемаща pirfenidone в сравнение с -363 ml в групата с плацебо (абсолютна разлика, 148 ml; относителна разлика, 40.7%) (Noble, 2014);
- Пациентите, които имат 10% или повече спад във ФВК, имат значително редуциран риск от смърт и подобро стабилизиране на болестта, ако продължат лечението с pirfenidone (а не с плацебо) (Nathan, 2015);
- Тенденцията на забавяне на спада в процентите предвиден ФВК с pirfenidone е закономерна в множество различни подгрупи, включително пациенти с лека до умерена форма на заболяването (Albera, 2015).

2. Pirfenidone подобрява контрола върху симптомите:

- Общите заключения на трите Фаза III проучвания предоставят постоянни и последователни доказателства, че pirfenidone предлага клинично значимо подобрене по отношение на поносимостта към физически упражнения на пациентите с ИБФ. В сборния анализ има клинично значимо въздействие на pirfenidone върху редуцирането на спада в изминатото разстояние при шестминутния тест с ходене (6-MWT) в сравнение с плацебо ($p < 0.001$) (Noble, 2014);
- По-малко пациенти, лекувани с pirfenidone, са имали влошаване на диспнеята в сравнение с плацебо. Pirfenidone намалява с 23.7% в сравнение с плацебо ($p = 0.047$) броя пациенти, които имат влошаване на диспнеята, определено като повишение на оценките, дадени във въпросника за задуха (SOBQ) с ≥ 20 точки или смъртни случаи (Noble, 2014).

3. Pirfenidone подобрява преживяемостта без прогресия и общата преживяемост:

- Когато pirfenidone се сравнява с плацебо, рискът от смърт по каквато и да е причина се понижава с 48% (HR 0.52; 95% CI, 0.31-0.87; $p = 0.01$) през седмица 52 и с 39% (HR 0.61; 95% CrI 0.36-1.04) през седмица 72 (Noble, 2014; King, 2014);

- В сборния анализ на PIPF-016, PIPF-004, и PIPF-006, рискът от прогресия на болестта или смърт е намален с 38% за pirfenidone в сравнение с плацебо (HR 0.62; 95% CI 0.51–0.76; $p < 0.0001$) (Noble, 2014);
- Средното време до прогресия от диагнозата е оценено на 3.2 г. с pirfenidone (95% CI 2.7-3.9) и 2.1 г. с най-добрите поддържащи грижи (95% CI 1.8-2.5). Това означава, че pirfenidone би могъл да удължи средното време до прогресия с около 1 г. (Fisher, 2015);
- Средната обща преживяемост от диагнозата е оценена на 9.2 г. с pirfenidone (95% CI 7.6-11.1) и 6.099 г. с най-добрите положени поддържащи грижи (95% CI 5.7-6.5). Това означава, че pirfenidone може да удължи преживяемостта с около 3 години (Fisher, 2015).

4. Безопасност на Pirfenidone

Pirfenidone се понася добре и има управляем профил на страничните ефекти:

- Най-често срещаните странични ефекти при прием на pirfenidone са гадене, обрив, болки в стомаха, възпаление на горните дихателни пътища, диария, умора, главоболие, диспепсия, замаяване, повръщане, намален/загуба на апетит, гастроезофагеална рефлуксна болест, синусит, безсъние, намалено тегло и артралгия (EMA, 2011), като те са подобни на страничните ефекти докладвани за nintedanib (FDA, 2014b);
- Пълният анализ на резултатите за безопасността, проведен по време на пет клинични изпитвания с 1299 пациенти, изложени на лечение в продължение на до 9.9 г. показва, че дългосрочното лечение с pirfenidone е безопасно и се понася добре (Lancaster, 2015);
- **Нежеланите събития могат да се управляват чрез намалени дози pirfenidone;**
- Нуждаещите се от спешно лечение нежелани събития, получени с pirfenidone, са предимно в лека до умерена форма и добре могат да бъдат управлявани чрез намаляване на дозата (King, 2014a; Costabel, 2014), което означава, че пациентите могат да продължат с терапията и да се възползват от подобрението на резултатите за преживяемостта.

3. В случаите, когато не съществува алтернативна здравна технология, анализът включва сравнение с естествения ход на заболяването в съответствие с индикациите, за които е одобрена оценяваната здравна технология.

Съгласно последната редакция на Ръководството за ИБФ на Американската торакална асоциация, Европейската респираторна асоциация, Японската респираторна асоциация и Торакалната асоциация на Латинска Америка от 2015 г. **Pirfenidone** е единствено разрешен, заедно с **Nintedanib**, за лечение на ИБФ. Въз основа на това, както и на по-горе изложените данни изказваме положително становище медикаментът **Pirfenidone** да бъде включен в Позитивния лекарствен списък.

Литература

- Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., et al. Pirfenidone Is Efficacious in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Mild Restrictive Disease: Benefit of Early Intervention. Abstract A15. American Thoracic Society 2015 International Conference, May 15-20 2015 – Denver.

- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040–1047.
- Costabel, U., Bendstrup, E., Cottin, V. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014; 31(4): 375-391.
- du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C. et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference (a). *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2011c; 183(9): 1231-1237.
- European Medicines Agency. EPAR for Esbriet. Last updated June 2015a. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [last Accessed 08th September 2015]
- European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan drug designation - Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Public summary of opinion on orphan drug designation - Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.
- Federal Drugs Administration (FDA) Ofev (nintedanib) Prescribing Information October 2014b. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205832s000lbl.pdf. Date accessed 06th August 2015.
- Federal Drugs Administration (FDA) Esbriet (pirfenidone) Product Information, Last revised October 2014c; Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022535s000lbl.pdf [date Accessed 08th September 2015].
- Fisher, M. (a), Maher, T., Hill, C., et al. Disease-progression modeling in idiopathic pulmonary fibrosis: a prediction of time to disease progression and life expectancy with pirfenidone. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 191; 2015: A4413.
- King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S. et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with IPF. *N Engl J Med* 2014a; 370: 2083-2092.
- Lancaster, L. H., Albera, C., Bradford, W. Z., et al. Safety of Pirfenidone in Patients with IPF: Integrated Analysis of Data from five Clinical Trials. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 191; 2015: A15.
- *Lancet*. New Guidelines for IPF 2015; 386.
- Nathan, S.D.(b), du Bois, R.M., Albera C., Bradford, W.Z, et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2015; 109: 914-922.
- Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z. et al. Pirfenidone in patients with IPF (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760-1769.
- Noble, P. W., Albera, C., Bradford, Z. W. et al. Pirfenidone for IPF: Analysis of pooled data from three multinational Phase III trials *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):243-53 .
- Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PDMA). Glaspia Tablets (pirfenidone): Report on the deliberation results. September 2008. Available at <http://www.pmda.go.jp/files/000153687.pdf#page=5>. Date Accessed 05 August 2015.

- Roche Data on File, 2015. Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Treatments for IPF. July 2015 [unpublished].
- Swissmedic, Esbriet Product Information; September 2015, Available at <https://www.swissmedic.ch/index.html?lang=en>. Date Accessed [21 September 2015].
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in IPF. Eur Respir J 2010; 35: 821–829.
- Vancheri, C.. IPF: a disease with similarities and links to cancer biology. European Respir J 2010; 35(3): 496-504.

III. Анализ на фармако-икономическите показатели на

ESBRIET(PIRFENIDONE) 267 mg hard capsule

1. Фармако-икономически анализ, включващ систематичен преглед на публикувани икономически анализи, съобразени с целевата пациентска популация при използване на някои от следните аналитични техники: 1.1. анализ разход - ефективност; 1.2. анализ разход - полезност; 1.3. анализ разход - полза; 1.4. анализ разход - минимум.

Първият фармако-икономическия анализ, който е приложил притежателят на разрешението за употреба, е базиран на аналитичната техника **анализ разход - ефективност (cost - effectiveness analysis, CEA)**. С цел идентифициране на здравно-икономически анализи за икономическата ефективност на pirfenidone е осъществено търсене в базите данни EMBASE, EMBASE Alert и Medline. В резултат са идентифицирани 2 анализа за разход – ефективност на pirfenidone. Двете публикации са дело на един и същ екип с еднакви резултати и заключения. Анализът стъпва на систематичен обзор на резултатите от 14 проучвания, обхващащи azathioprine, NAC (самостоятелно или в комбинация), pirfenidone, nintedanib, sildenafil, thalidomide, пулмонална рехабилитация и програма за цялостен мениджмънт на ИБФ. Авторите заключават, че единствено **pirfenidone и nintedanib показват статистически значими подобрения** при лечението на ИБФ. Моделът показва увеличена преживяемост при увеличени разходи за петте изследвани лекарствени терапии (pirfenidone, тройна NAC терапия, инхалиран NAC, nintedanib и sildenafil), сравнени с най-добрите поддържащи грижи.

Относно реимбурсния статус на продукта в други страни има данни, че към юни 2016 г., pirfenidone има положително становище за реимбурсиране и се заплаща в 20 от страните членки на ЕС, както и в САЩ, Канада, Исландия, Норвегия и САЩ. Pirfenidone се заплаща с публични средства в голяма част от страните членки на ЕС от Източна Европа – Чехия, Естония, Литва, Латвия, Словения, Румъния.

За оценката на здравната технология са използвани два анализа: **разход-ефективност и разход-ползност**.

Времевият хоризонт, който са избрали за анализа разход-ефективност е 1 година, а за анализа разход-ползност е 30 години. Първият анализ се основава на пряко наблюдение, а вторият на моделиране, използвайки 30-годишен Марков модел.

Здравните резултати се изразяват в една обща единица, която позволява оценка на стойността на парите в широк спектър от терапевтични области, в този случай единиците са спечелени години живот с подобро качество (*QALY*). Спечелената година живот с подобро качество е мярка за тежест на заболяването, за което броят на годините от живота е претеглен с качеството му през този период. Отчитат се също и цената на спасена година живот (*LYG*) и избегнатите екзацербации. Изборът на този времеви хоризонт е обоснован от факта, че единствените публикувани данни за спечелени **QALY при терапия на ИБФ с pirfenidone** са в резултат именно на такава времева рамка. Направен е опит да се оцени съотношението разход-ползност, адаптирано към българските условия, използвайки изходни данни от 30-годишният Марков модел и дисконтираните разходи, съпътстващи лечението на един пациент за този период. Анализът е изготвен от перспектива на НЗОК, като са включени преките разходи с публични средства за терапия на пациенти с ИБФ.

Поради липсата на изпитвания за пряко сравнение на pirfenidone с други лечения на ИБФ е извършен мрежови мета-анализ (NMA), за да се сравни ефикасността на pirfenidone спрямо други налични лечения. Осъществен е преглед на литературата за идентифициране на всички приложими изпитвания с pirfenidone и показатели за сравнение, които могат да бъдат от интерес за включване в NMA.

NMA показва, че pirfenidone е по-ефикасен от плацебо по отношение на резултатите за ФВК, 6-MWT разликата, обусловено от здравето качество на живот, ПБП и някои от резултатите за смъртността.

Показателят за измерване качеството на живот, използван за целите на анализа, е *QALY*. Поради липса на директни данни от включените проучвания за ефикасността, терапевтичната ефективност и безопасността, в анализа за използвани резултатите за *QALY* от проучване на Loveman и съавт. от 2015 г.

В анализа за показателите разход – ползност здравните ефекти и разходи са **дисконтирани с 3.5% на годишна база**. Причината за избор на такъв дисконтов процент са използваните резултати от публикуван 30-годишен Марков модел.

Титрирането с pirfenidone до достигане на оптималната терапевтична доза в първия месец от лечението се провежда в амбулаторни условия и не изисква хоспитализация. Така, че не се отчитат допълнителни разходи във връзка с това. Въвеждането на патогенетично лечение с новата технология или алтернативния лекарствен продукт намаляват разходите за комплексно поддържащо лечение при тези пациенти.

Взети са в предвид само директните и допълнителни разходи. В заключение, няма данни за индиректи разходи, които да бъдат остойностени, защото това е иновативна терапия със статут на лекарство сирак.

Извършен е еднопосочен анализ на чувствителността. Здравните резултати са вариращи в интервал +/-5%. Тествани са резултатите от анализите разход-ефективности и разход-ползност, като не са установени значителни флукуации по отношение на фармако-

икономическите показатели за pirfenidone, което показва устойчивост на резултатите.

2. Фармако-икономическият анализ взема предвид здравната перспектива за институцията, която заплаща съответното лечение с публични средства, или обществената перспектива.

В представените фармако-икономически анализи е взета предвид здравната перспектива за институцията, която заплаща съответното лечение с публични средства. Първият анализ е изграден за целите на системата на реимбурсиране на Англия и Уелс, като оценява разходите и резултатите от гледна точка на Националната здравна служба на Англия (NHS) и Персоналните социални услуги (PSS) в Уелс, а вторият оценява разходите и резултатите от гледна точка на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) в България.

3. Времевият хоризонт на фармако-икономическия анализ е такъв, че да позволява надеждни и обосновани заключения относно оценката на разходите и резултатите в сравнение с алтернативните технологии.

Времевият хоризонт на фармако-икономическия анализ изготвен за Англия и Уелс е до живот, докато приложеният анализ, адаптиран за България, е за 12 месеца. В първия случай, времевият хоризонт е достатъчно дълъг, за да се генерира идентифицирането и измерването на всички важни здравни разходи и ползи.

Времевият хоризонт позволява надеждни и обосновани заключения относно оценката на разходите и резултатите в сравнение с алтернативната лекарствена терапия и други здравни технологии.

4. Когато е необходимо да се екстраполират резултатите извън времевия хоризонт на клиничните изпитвания, както и за оценка на резултатите в реалната практика се използват различни модели.

В приложения анализ адаптиран за България, изготвен за времеви хоризонт от 12 месеца няма данни за екстраполиране на резултатите извън времевия хоризонт на клиничните изпитвания.

5. Когато анализът е от гледна точка на обществото, се включват както директните медицински разходи, така и индиректните.

Анализите не са от гледна точка на обществото, а на платеща и поради това са включени само преки (директни) медицински разходи.

6. Дисконтират се бъдещите разходи и резултати съответно с 5 %.

Здравните ползи и разходи са дисконтирани с 3.5% от изготвения фармако-икономически анализ.

Резултатите от фармакоикономическия анализ на pirfenidone следва да бъдат

интерпретирани предвид особеностите на продукта и заболяването, за което е предназначен. Това е лекарство сирак, предназначено за приложение при рядко заболяване.

IV. Анализ на бюджетното въздействие.

1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти:

1.1. Епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие.

1.1.1 Епидемиология на заболяването

Идиопатичната белодробна фиброза (ИБФ) представлява рядка (4,6-16,3 случая на 100000 човеко-години) специфична форма на хронична прогресивна фиброзираща интерстициална пневмония с неизвестен произход, развиваща се при възрастни лица. ИБФ спада към групата на интерстициалните белодробни болести (ИББ), които са хетерогенна група дифузни паренхимни белодробни нарушения със сходни клинични, рентгенологични, физиологични и хистологични характеристики. ИБФ е най-често срещаната и най-смъртоносна. По същество тя е хетерогенна болест с разнородно протичане със среден период на преживяемост след поставяне на диагнозата между 2,5 и 3,5 г. и представлява диагноза на изключването.

Според проведени в САЩ популационни проучвания заболеваемостта от ИБФ варира между 6.8 – 8.8 и 16.3 – 17.4 случая на 100000 човекогодини в зависимост от обхвата на определението за болестта. Според тези проучвания болестността от ИБФ се движи между 14 – 27.9 (тясна дефиниция) и 42.7 - 63 (широка дефиниция) на 100000 души. ИБФ засяга по-често мъже на възраст над 60 г. от всички етнически групи, независимо дали живеят в селски или градски условия, като честотата ѝ нараства с възрастта.

1.1.2 Клинично въздействие на заболяването

Клинично ИБФ се характеризира с два основни, но неспецифични симптома, на което се дължи забавеното ѝ диагностициране:

- необясним задух при физически усилия, започващ постепенно и прогресиращ стабилно с времето - наблюдава се при около 50% от пациентите;
- кашлица, обикновено непродуктивна, инвалидизираща пациентите и неподатлива на лечение с антитусивни медикаменти - наблюдава се при над 80% от пациентите.

Други симптоми като гръдна болка, обриви, повишение на телесната температура, болки по мускулите и ставите са нехарактерни за ИБФ и наличието им насочва диагностичното търсене към други нозологични единици. Но ИБФ се

характеризира с прогресивен, необратим ход, водещ до инвалидизация, хронична дихателна и сърдечна недостатъчност, необходимост от кислородотерапия в домашни условия, която не е включена към никакви форми на лечение и не е реимбурсирана.

1.1.3 Икономическо въздействие

Прякото икономическо въздействие на заболяването не е еднозначно описано и представено в приложения ОЗТ доклад. Косвено може да се достигне до извода, че заболяването води до сериозни икономически аспекти за пациента в следствие на ограничаване на ползотворната дейност на индивида и проява на съпътстващи заболявания.

ИБФ е тежко, прогресиращо заболяване с фатален изход и огромно влияние върху качеството на живота на пациентите. Прогнозата за преживяемостта е много по-лоша от тази на редица онкологични заболявания. Подобни състояния рефлектират пряко върху икономическия аспект на заболяването за пациента – усложненията и необходимото комплексно симптоматично лечение и чести хоспитализации, които се отразяват допълнително на икономическото състояние на пациентите и бюджетните разходи като цяло.

1.2. Дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността.

Дизайнът на анализа включва следните методи:

Пациентската популация е ясно отграничена по следните критерии и включва пациенти с доказана ИБФ на базата на клинична картина, **ВРКТ** и рестриктивен вентилаторен синдром (понижен ФВК и DLCO) Предполагаемия брой пациенти е представен в изложението.

Времевият хоризонт на анализа е 1 година за България, като включва перспективата за пациента

Проведен е еднопосочен анализ на чувствителността

1.3. Оценка на годишния брой на целевата популация.

Целевата популация е изчислена на база епидемиологични данни. Основно са ползвани проучвания за предполагаемото разпространение на болестта, както и експертни оценки на водещи пулмолози в България.

1.5. Оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите.

Към април 2017 в позитивния лекарствен списък не е включен продукт, който да бъде реимурсиран с публични средства за лечение на идиопатична белодробна фиброза.

1.6. Оценка на разходите на публични средства за петгодишен период.

Описаните разходи за новата здравна технология надхвърлят разходите за

лечение с наложената на пазара поддържаща терапия при най-добри грижи. В същото време частично продукта отбелязва по-добри показатели за лечение на пациенти с ИБФ по отношение дългосрочните показатели – подобряване на ФВК, качество на живот, удължаване на времето до поява на тежка екзацербация и удължаване на преживяемостта.

1.7. Резултати

В резултат на направения анализ може да се заключи, че направените изчисления и предложения по отношение на бюджетното въздействие са коректно извършени. Разгледани са основните точки, необходими за извършване на преценка.

1.8 Заключение и ограничения.

Продуктът следва да бъде предложен за разглеждане за реимбурсация, но при определени условия, а именно придържане към критериите посочени от NICE за условия за включване и продължаване на лечението с **pirfenidone** при пациенти с ИБФ.

V. Препоръка.

Въз основа на представения доклад от членовете на Работната комисия по оценка на здравните технологии на лекарствен продукт **Esbriet 267 mg hard capsules**, входящ със Заявление №3266/02.08.2016 г. в НЦОЗА, предлагаме включване на лекарствения продукт в Позитивния лекарствен списък.

РЕШЕНИЕ

на Комисията по чл. 5 от Наредба № 9 от 01.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии от 18.07.2017 г.:

ПРИЕМА проекта на доклад за оценка на здравната технология за лекарствен продукт **Esbriet 267 mg hard capsules /INN Pirfenidone/**, заведен със Заявление № 3266/02.08.2016 г. в НЦОЗА. и **ПРЕПОРЪЧВА** включване в ПЛС