

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

2731.2013089824

Datum 2 oktober 2013
Betreft GVS rapport 13/16: pirfenidon (Esbriet®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie

2013089824

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 juli 2012 (Farma-3122527) heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of pirfenidon (Esbriet®) kan worden opgenomen in het GVS. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Het CVZ concludeert dat pirfenidon een therapeutische meerwaarde als toevoeging aan best ondersteunende zorg heeft. De farmaco-economische parameters zijn echter niet voldoende onderbouwd. Hierdoor bestaat er een grote mate van onzekerheid bestaat over de verhouding tussen kosten en opbrengsten.

Wij adviseren u daarom om opname in het GVS mogelijk te maken door pirfenidon in aanmerking te laten komen voor een pilot voor financiële toegangsarrangementen. Pirfenidon wordt namelijk door meerdere belanghebbende partijen (de beroepsgroep en het Longfonds) gezien als een laatste redmiddel bij een ernstige aandoening.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling therapeutische waarde

Het weesgeneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) is beschikbaar in de vorm van harde capsules à 267 mg. De geregistreerde indicatie is: "behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen."

De conclusie van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR) luidt: Omdat er aanwijzingen zijn voor effectiviteit en de bijwerkingen niet ernstig zijn, heeft pirfenidon ter behandeling van patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose als toevoeging aan best ondersteunde zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg.

Beoordeling kostenconsequentieraming

Een eventuele opname van pirfenidon op bijlage 1B zou gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geraamd op ongeveer 14 miljoen euro in het derde jaar na opname.

Beoordeling kosteneffectiviteit

De fabrikant claimt een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 62.745 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio van € 84.077 per QALY voor de inzet van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg. CVZ concludeert echter dat de doelmatigheid van pirfenidon bij de behandeling van lichte tot matige IPF onvoldoende onderbouwd is, om tot een betrouwbare schatting te komen.

Advies over opname in het GVS

Het geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS. Daarmee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de uitleg van de regelgeving komt pirfenidon hoewel sprake is van een therapeutische meerwaarde, vanwege de onvoldoende onderbouwde farmaco-economische parameters niet in aanmerking voor opname in het GVS.

Toegangsarrangement

Het CVZ concludeert, op grond van de overwegingen van de WAR, dat er sprake is van een beperkt effect en onvoldoende onderbouwde farmaco-economische parameters. Er is daardoor sprake van een grote mate van onzekerheid over de verhouding tussen kosten en opbrengsten die gepaard zou gaan met opname.

Uw, in 2011 ingezette beleid, is er op gericht om meerdere instrumenten te organiseren om besluiten waar sprake is van onzekerheden, deze onzekerheden te verkleinen.

Wij zijn op de hoogte dat u in het kader van een pilot bezig bent met het opzetten van een onderhandelingsbureau om met fabrikanten te onderhandelen over financiële toegangsarrangementen. Wij adviseren u om voor het weesgeneesmiddel pirfenidon een dergelijk onderhandeling in overweging te nemen, om vergoeding en opname in het GVS toch mogelijk te maken.

Argument daarvoor is dat pirfenidon door meerdere belanghebbende partijen (de beroepsgroep en het Longfonds) wordt gezien als een laatste redmiddel bij een ernstige aandoening, waarbij geen alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

Wij geven u in overweging om aan het financiële arrangement een voorwaardelijk toelatingsregime van het CVZ te koppelen om de onderbouwing van de kosteneffectiviteit te vergroten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport pirfenidon (Esbriet®)

Datum	30 september 2013
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2012116562v4
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	3
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

- 1 Inleiding—5
 - 1.1 Voorstel fabrikant—5
- 2 Beoordeling—7
 - 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 3 Therapeutische waardebeoordeling—9
 - 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
 - 3.2 Conclusie therapeutische waarde—9
- 4 Beoordeling doelmatigheid—11
 - 4.1 Beoordeling doelmatigheid—11
 - 4.2 Conclusie beoordeling doelmatigheid—11
- 5 Kostenconsequentieraming—13
 - 5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming—13
 - 5.2 Conclusie kostenconsequentieraming—13
- 6 Conclusie—14

1. Inleiding

In de brief van 10 juli 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over pirfenidon (Esbriet®).

1.1 Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2. Beoordeling

Samenstelling geregistreerde indicatie

pirfenidon, harde capsules à 267 mg
behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij
volwassenen.”

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van pirfenidon is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'idiopathische pulmonale fibrose'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Nvt

Gelijke toedieningsweg

Nvt

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Nvt

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Nvt

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen waarmee pirfenidon onderling vervangbaar is. Daarom kan pirfenidon niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Bekeken moet worden of pirfenidon in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3 Therapeutische waardebepaling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

- Een effect van pirfenidon op de longfunctie is onzeker, want 2 van de beschikbare studies zijn methodologisch zwak en de bevindingen in de andere 2 studies zijn niet consequent statistisch significant en nauwelijks klinisch relevant. Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen enkele van de bevindingen in de richting van effectiviteit van pirfenidon.
- Pirfenidon geeft vaak bijwerkingen. Deze betreffen vooral het maag-darmstelsel en de huid. Ze zijn over het algemeen licht-matig van ernst.
- De ervaring met pirfenidon is beperkt.
- Pirfenidon is breed toepasbaar, maar niet bij ernstige nier- en leverfunctiestoornissen of gelijktijdig gebruik van sterke CYP1A2-remmers.
- Pirfenidon is redelijk gemakkelijk in het gebruik, hoewel de capsules 3 maal daags moeten worden ingenomen.

3.2 Conclusie therapeutische waarde

Omdat er aanwijzingen voor effectiviteit zijn en de bijwerkingen niet ernstig, heeft pirfenidon ter behandeling van patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose bij goede ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg.

4 Beoordeling doelmatigheid

4.1 Beoordeling doelmatigheid

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een microsimulatie model. De studieresultaten gemeten over een periode van 72 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 20 jaar.

In de economische evaluatie is de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg vergeleken met de toevoeging van placebo aan beste ondersteunende zorg.

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs).

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen.

De effecten, utiliteiten en kosten zijn echter onvoldoende onderbouwd. Deze lijken sterk ten gunste van pirfenidon te zijn voorgesteld waardoor de incrementele klinische effecten en utiliteiten van pirfenidon ten opzichte van placebo zijn overschat en de incrementele kosten zijn onderschat. Overige punten van kritiek zijn:

- Verder benaderen de regressieanalyses benaderen de effectiviteitsgegevens onvoldoende.
- De calibratiefactoren en het regressiemodel worden constant verondersteld voor de hele tijdshorizon. Deze beide veronderstellingen worden onvoldoende beargumenteerd en leiden tot survivalcurves voor beide armen die uiteenlopen. Dit lijkt de behandeling met pirfenidon ten onrechte te bevorderen.
- De modelanalyses komen in de buurt van de studiegegevens, maar laten een iets groter verschil zien in mortaliteitscijfers ten gunste van de pirfenidonbehandeling.
- Het verschil in utiliteiten tussen ernstig zieke patiënten en minder ernstig zieke patiënten is voldoende onderbouwd, de in het model bepaalde en toegepaste waarden voor de utiliteiten zijn echter niet gegeven.
- Wat betreft de kosten is onvoldoende onderbouwd dat de placebo-arm een lagere ligduur bij ziekenhuisopnames leidt dan de pirfenidon arm.
- De bijwerkingen moeten ook in het model meegenomen worden, zowel als kosten als disutiliteiten.
- Het model is onvoldoende transparant met betrekking tot de gehanteerde utiliteiten en de timing van wanneer kosten worden meegenomen.

4.2 Conclusie beoordeling doelmatigheid

De WAR concludeert dat de doelmatigheid van pirfenidon bij de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) onvoldoende onderbouwd is. De effecten, utiliteiten en kosten zijn onvoldoende onderbouwd. Deze lijken sterk ten gunste van pirfenidon te zijn voorgesteld waardoor de incrementele klinische effecten en utiliteiten van pirfenidon ten opzichte van placebo zijn overschat en de incrementele kosten zijn onderschat.

5 Kostenconsequentieraming

5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met het feit dat er momenteel geen adequate therapieën beschikbaar zijn voor idiopathische pulmonaire fibrose, wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 42,5% voor het derde jaar. Opname op lijst 1B van het GVS van pirfenidon (Esbriet®) bij de indicatie idiopathische pulmonaire fibrose zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer 14 miljoen Euro voor 2015.

5.2 Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van pirfenidon in het GVS gaat gepaard met meerkosten die worden geraamd op ongeveer 14 miljoen Euro.

6 Conclusie

Het geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) kan niet geclusterd worden met andere geneesmiddelen in het GVS en kan dus niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Omdat er aanwijzingen voor effectiviteit zijn en de bijwerkingen niet ernstig, heeft pirfenidon ter behandeling van patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose bij goede ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg.

Pirfenidon kan hierdoor in aanmerking komen mits of de totale kosten lager dan €2,5 miljoen zijn of de doelmatigheid voldoende is onderbouwd.

De verwachte totale kosten voor pirfenidon zullen in 2015 ongeveer €14 miljoen bedragen. Opname van pirfenidon in het GVS leiden tot meerkosten voor het farmaciebudget van €14 miljoen.

De WAR concludeert dat de doelmatigheid van pirfenidon bij de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) onvoldoende onderbouwd is. De effecten, utiliteiten en kosten zijn onvoldoende onderbouwd. Deze lijken sterk ten gunste van pirfenidon te zijn voorgesteld waardoor de incrementele klinische effecten en utiliteiten van pirfenidon ten opzichte van placebo zijn overschat en de incrementele kosten zijn onderschat.

Gezien deze onvoldoende onderbouwing van de doelmatigheid komt het geneesmiddel niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Farmacotherapeutisch rapport pirfenidon (Esbriet®) bij de indicatie 'idiopathische longfibrose'

pirfenidon (Esbriet®), harde capsules à 267 mg

Geregistreerde indicatie. "behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen."

Dosering. 801 mg (3 capsules) 3 dd. Er is een opbouwfase van 2 weken. In week 1 is de dosering 267 mg (1 capsule) 3 dd en in week 2 is de dosering 534 mg (2 capsules) 3 dd. De behandelduur is in principe levenslang.

Werkingsmechanisme. Het werkingsmechanisme van pirfenidon is nog niet volledig vastgesteld. Uit in-vitrosystemen en diermodellen van longfibrose komen aanwijzingen dat pirfenidon antifibrotische en ontstekingsremmende eigenschappen heeft. Pirfenidon reduceert de fibroblastproliferatie, de aanmaak van eiwitten en cytokinen die met fibrose samenhangen, en de verhoogde biosynthese en accumulatie van extracellulaire matrix in respons op cytokinegroefactoren.¹

Bijzonderheid. Pirfenidon is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Samenvatting therapeutische waarde, op basis van 4 placebogecontroleerde studies:

Gunstige effecten. Een effect van pirfenidon op de longfunctie is onzeker, want 2 van de beschikbare studies zijn methodologisch zwak en de bevindingen in de andere 2 studies zijn niet consequent statistisch significant en nauwelijks klinisch relevant. Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen enkele van de bevindingen in de richting van effectiviteit van pirfenidon.

Ongunstige effecten. Pirfenidon geeft vaak bijwerkingen. Deze betreffen vooral het maag-darmstelsel en de huid. Ze zijn over het algemeen licht-matig van ernst.

Ervaring. De ervaring met pirfenidon is beperkt.

Toepasbaarheid. Pirfenidon is breed toepasbaar, maar niet bij ernstige nier- en leverfunctiestoornissen of gelijktijdig gebruik van sterke CYP1A2-remmers.

Gebruiksgemak. Pirfenidon is redelijk gemakkelijk in het gebruik, hoewel de capsules 3 maal daags moeten worden ingenomen.

Eindconclusie. Omdat er aanwijzingen voor effectiviteit zijn en de bijwerkingen niet ernstig, heeft pirfenidon ter behandeling van patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose bij goede ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg.

1. Aandoening²⁻¹⁰

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF) is een chronische, progressieve ziekte die wordt gekenmerkt door fibrose onder het oppervlak van de longblaasjes.^{2,4} Longfunctieonderzoek toont een verminderde gaswisseling en een afname van het longvolume (restrictieve longaandoening). Een verschil met COPD (obstructieve longziekte) is dat daarbij de volumestroom te klein is ten opzichte van de longinhoud. Diagnostische criteria van IPF zijn: (a) exclusie van bekende oorzaken van interstitiële longziekte; (b) een bepaald beeld op hogeresolutie(HR)-CT-scan; (c) indien longbiopsie wordt gedaan: een specifieke combinatie van HRCT- en longbioptbeelden.

Symptomen. Patiënten met IPF hebben last van toenemende kortademigheid en hoesten.

Ontstaanswijze. De oorzaak van IPF is onbekend. De huidige hypothese is dat bij beschadiging van het alveolaire epitheel de gebruikelijke regeneratie uitblijft en een abnormale wondhelingsreactie leidt tot onherstelbare verlittekening van het longweefsel.^{2,4} Ontsteking speelt geen of een secundaire rol. De belangrijkste risicofactoren zijn roken, chronische inademing van maaginhoud en langdurig contact met hout-, steen- of metaalstof, met vogels of vee. Naast omgevingsfactoren lijkt er enige grond te bestaan voor een genetische oorzaak.^{3,5}

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van IPF ligt waarschijnlijk tussen 26 per 100.000 personen (Orphanet; mei 2012)⁶ en 3-7 per 100.000 personen (schriftelijke mededeling; prof.dr.J. Grutters; 2012). De incidentie is 5-15 per 100.000 personen per jaar.⁵ De ziekte komt 1,6 maal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, en vaker bij het toenemen van de leeftijd. De mediane leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, is 66 jaar (uitersten: 55-75).⁵

Ernst. Het natuurlijk beloop van IPF is niet te voorspellen op het moment van diagnose. Bij de meeste patiënten is de aandoening langzaam progressief gedurende vele jaren. Bij sommige patiënten is de aandoening stabiel en bij sommige andere snel progressief. De 5-jaarsoverleving is 20%.⁷ De mediane overleving vanaf het stellen van de diagnose is circa 3 jaar.⁵ Voor patiënten met een lichte, matige of ernstige vorm van IPF zijn deze termijnen resp. 5, 3 en 2 jaar.⁸ De ernst wordt bepaald op grond van resterende longfunctie en radiologische afwijkingen.

Behandeling. De enige behandeling voor IPF met een bewezen levensverlengend effect is longtransplantatie.² Voor patiënten die in rust klinisch relevante hypoxemie hebben, is langdurige zuurstoftoediening de andere behandeling die in de internationale richtlijn van 2011 sterk wordt aanbevolen.⁹ Er is geen bewezen effectieve farmacologische behandeling. In tabel 1 staat een overzicht van de aanbevelingen in de richtlijn en van de informatie uit studies die daarna zijn gepubliceerd.¹⁰

Tabel 1. Behandelopties bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF)¹⁰

Farmacologische middelen

- sterk afgeraden: corticosteroïd-monotherapie; colchicine; ciclosporine A; combinatie van corticosteroïden en immunomodulerende therapie; interferon-gamma 1b; bosentan; etanercept
- waarschijnlijk af te raden ("weak no recommendation" in de richtlijn uit 2011 plus daarna gepubliceerd onderzoek waarin de behandelde groepen slechtere uitkomsten hadden dan de placebogroepen): tripeltherapie met prednison, azathioprine en acetylcysteïne; warfarine
- te overwegen: corticosteroïden voor acute exacerbaties; behandeling voor asymptomatische gastro-oesofageale reflux
- te overwegen bij een minderheid van de patiënten: acetylcysteïne-monotherapie; pirfenidon; behandeling van IPF-gerelateerde pulmonale hypertensie, anders dan met ambrisentan
- andere nieuwe geneesmiddelen die zijn goedgekeurd door de registratie-autoriteiten, indien beschikbaar

Andere overwegingen

- deelname aan klinische trials
- sterk aanbevolen: langdurige zuurstofbehandeling voor patiënten met klinisch relevante hypoxemie in rust
- sterk aanbevolen: longtransplantatie bij daarvoor geschikte patiënten
- te overwegen: longrevalidatie
- te overwegen bij een minderheid van de patiënten: beademing bij respiratoir falen door IPF
- palliatieve zorg: symptoombestrijding (hoesten, kortademigheid) en 'comfort care'
- behandeling van comorbiditeit, bijv. slaapapneu, gastro-oesofageale reflux, longembolie of diepveneuze trombose, pulmonale hypertensie, emfyseem, obesitas, longinfectie, pneumothorax, longkanker, diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypercholesterolemie
- preventieve maatregelen: preventie van gastro-oesofageale reflux en vermindering van blootstelling aan agentia waarvan bekend is dat ze longfibrose en overgevoeligheid-pneumonitis veroorzaken, bijv. geneesmiddelen en beroepsmatige en huishoudelijke omgevingsfactoren, in het bijzonder bij personen met een genetische aanleg voor IPF

Om de standaard- of gebruikelijke behandeling in Nederland te bepalen, heeft de fabrikant van pirfenidon een groep van 7 Nederlandse experts samengesteld en bevestigd. In maart 2012 waren zij van mening dat patiënten met bewezen IPF het beste twee trajecten kunnen volgen, namelijk: (1) screening voor longtransplantatie en eventueel plaatsing op de wachtlijst en, parallel daaraan, (2) het starten van een behandeling door inclusie in een studie of behandeling met pirfenidon. Deze plaatsbepaling zou gebaseerd zijn op het feit dat pirfenidon het eerste en enige geregistreerde weesgeneesmiddel bij IPF is en er geen andere behandeling beschikbaar en/of bewezen effectief is bij IPF. Hierin onderscheidt pirfenidon zich van middelen zoals acetylcysteïne, prednison, azathioprine en cyclofosfamide, die effectief zijn bij diverse longaandoeningen, maar waarvan de werkzaamheid bij IPF niet is aangetoond. Deze Nederlandse expert-based consensus is positiever over pirfenidon dan de internationale evidence-based richtlijn (2011), waarin het middel is opgenomen als een behandeling die bij de meeste patiënten met IPF niet moet worden gebruikt, maar bij een minderheid wel is te overwegen. De opstellers van de internationale richtlijn beschikten ook over gedetailleerde gegevens van de CAPACITY-studies (zie verder). Ze noemen de kwaliteit van de evidence voor pirfenidon laag (w.b. de longfunctie-uitkomsten) en wogen de bijwerkingen van pirfenidon zwaarder dan de mogelijke, kleine reductie in achteruitgang van de longfunctie.⁹ In het commentaar bij de richtlijn schrijft de voorzitter van de richtlijncommissie expliciet dat er geen effectieve farmacologische behandeling is.¹¹

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Omdat pirfenidon is geregistreerd voor patiënten met lichte of matige IPF en er voor hen geen standaard- of gebruikelijke behandeling beschikbaar is (incl. 'treatment of physician's choice'), is het middel in dit rapport vergeleken met placebo.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 11 oktober 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: pirfenidone, IPF, idiopathic pulmonary fibrosis. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 2 en 3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.¹²⁻¹⁴

Longfunctie-parameters. SpO₂ = arteriële zuurstofsaturatie (in %) bij pulsoximetrie. PaO₂ = arteriële zuurstofdruk in mmHg. (F)VC = (geforceerde) vitale capaciteit - dat is het verschil in longvolume tussen maximaal inademen en maximaal uitademen. Bij de VC-test blaast de patiënt de lucht langzaam uit en bij de FVC-test zo snel mogelijk. De VC en de FVC worden soms in liters uitgedrukt, maar vaker als percentage van de voorspelde waarde op basis van het gemiddelde longvolume van personen met dezelfde leeftijd en geslacht. DLCO = diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide.

De patiënten in de studie van Azuma et al. hadden als inclusiecriteria: PaO₂ in rust \geq 70 mmHg en SpO₂ tijdens inspanning \leq 90%. De patiënten in de studie van Taniguchi et al. hadden een laagste SpO₂ tijdens inspanning \geq 85%, met een verschil tussen de laagste SpO₂ tijdens inspanning en de SpO₂ in rust \geq 5%, en restrictieve longziekte, die bleek uit VC < 80%, DLCO < 80%, PaO₂ < 80 mmHg of SpO₂ tijdens inspanning \leq 90%. De patiënten in de CAPACITY-studies 004 en 006 hadden FVC \geq 50%, FVC of DLCO \leq 90%, en ze konden \geq 150 m lopen binnen 6 minuten.

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van pirfenidon bij idiopathische pulmonale fibrose¹²⁻¹⁴

<i>1e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur in weken</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>stat. analyse (ITT/PE)</i>	<i>kans op bias</i>
Azuma; 2005 ^{*12}	gerandomiseerd, dubbelblind fase-2-onderzoek met dosistitratie op geleide van bijwerkingen (B)	n = 107 man: 89% gem. leeftijd: 64 jaar	pirfenidon max. 1800 mg/dag versus placebo	39	laagste zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie (SpO2) tijdens looptest	niet vermeld	ja: trial voortijdig afgebroken ivm stat. sign. minder ptn met acute exacerbatie in pirfenidon-groep, na 6 maanden (data daarvan niet in artikel of EPAR)
Taniguchi; 2010 ^{*†13}	gerandomiseerd, dubbelblind (A2)	n = 212 man: 78% gem. leeftijd: 65 jaar; inclusie: desaturatie op ongevalideerde inspanningstest	pirfenidon 1800 mg/dag versus placebo	52	opzet: laagste SpO2 tijdens inspanningstest; analyse: vitale capaciteit (VC)	ITT	ja, primaire uitkomstmaat veranderd tijdens de studie
Noble; 2011; ¹⁴ [004; CAPACITY-1]†‡	gerandomiseerd, dubbelblind (A2)	n = 348 man: 71% gem. leeftijd: 66 jaar	pirfenidon 2403 mg/dag versus placebo	72	geforceerde vitale capaciteit (FVC)	ITT	-
Noble; 2011; ¹⁴ [006; CAPACITY-2]‡	gerandomiseerd, dubbelblind (A2)	n = 344 man: 71% gem. leeftijd: 67 jaar	pirfenidon 2403 mg/dag versus placebo	72	geforceerde vitale capaciteit (FVC)	ITT	-

SpO2 = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie. (F)VC = (geforceerde) vitale capaciteit.

*In de Japanse studies^{12,13} werd een ander pirfenidon-preparaat gebruikt dan in de westerse.¹⁴ De dosering van 1800 mg/dag bij de Japanse patiënten komt ongeveer overeen met de geregistreerde dosering van 2403 mg/dag bij westerse, zwaardere patiënten.

†De studie van Taniguchi et al. en studie 004 hadden een derde onderzoeksgroep met pirfenidon in een dosering van resp. 1200 en 1197 mg/dag. Deze onderzoeksgroepen zijn in dit rapport niet vermeld vanwege het verschil met de geregistreerde dosis van 2403 mg/dag. In de Japanse studie was er geen statistisch significant verschil in effect op de primaire uitkomstmaat VC tussen de 1200 mg/dag-groep en de 1800 mg/dag-groep. In studie 004 lag de gemiddelde FVC-verandering in de 1197 mg/dag-groep tussen die in de 2403 mg/dag-groep en in de placebogroep (data niet getoond).

‡Studie 004 en 006 verschillen op 3 punten: (a) studie 004 had een extra onderzoeksgroep met een lage dosering; (b) in studie 004 werd ook plasma verzameld voor farmacokinetisch onderzoek; (c) studie 006 had 'verandering van mate van longfibrose op een hogeresolutie-CT-scan' als extra secundaire uitkomstmaat. Tijdens beide studies is, ter vergroting van het onderscheidingsvermogen (power), besloten het aantal te includeren patiënten te verhogen met resp. 75 en 60 patiënten (004: 325 + 75 = 400, verdeeld over 3 armen; 006: 260 + 60 = 320, verdeeld over 2 armen) en de studieduur te verlengen van 60 naar 72 weken.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Sponsor's briefing document for the FDA advisory committee meeting ¹⁵	Brisbane, CA: Intermune; 2010.
Cochrane-review 'Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis' ¹⁶	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;(issue 9):CD003134.
richtlijn van Amerikaanse, Europese, Japanse en Latijns-Amerikaanse relevante wetenschappelijke verenigingen ⁹	Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788-824.
CHMP assessment report ¹⁷	Londen: European Medicines Agency; 2011.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van pirfenidon is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Gezien de ongunstige prognose van IPF is 'overleving' de belangrijkste uitkomstmaat. De FVC is een geaccepteerde surrogaat-parameter voor IPF-sterfte.¹⁸ Progressievrije overleving wordt gedefinieerd aan de hand van longfunctie (FVC en DLCO) en overlijden.

Er is een 'minimal clinically important difference' (MCID) bekend voor de FVC en voor een andere uitkomstmaat, nl de afstand die iemand - tijdens een gestandaardiseerde test - in 6 minuten kan lopen (6MWT).

Toen FVC als geaccepteerde surrogaatparameter werd benoemd, was 10% de grenswaarde voor een klinisch relevant verschil (MCID).¹⁸ In het commentaar bij de internationale richtlijn van 2011 wordt ook ziekteprogressie benoemd op basis van onder andere een afname van de FVC met 10%. Andere factoren daarin zijn: toename van dyspnoe, afname van de DLCO met 15%, toename van hogeresolutie-CT-afwijkingen, manifestatie van acute exacerbatie, en overlijden door respiratoir falen.¹¹

De onderzoekers van de CAPACITY-studies (zie tabel 2) hebben de MCID van de FVC bijgesteld naar 2-6% op basis van een onderzoek onder patiënten met IPF die werden behandeld met interferon gamma.¹⁹ In diezelfde groep hebben zij de MCID voor de 6MWT-looptest berekend op 24-45 meter.²⁰

De onderzoekers van de Japanse studies (zie tabel 2) hebben op basis van een extra analyse gepubliceerd dat bij de onderzochte patiënten met IPF een afname in VC met 5% al gepaard gaat met een verslechtering op andere uitkomstmaten en daarmee een ongunstige prognose weergeeft.²¹

Evidentie

Meta-analysen

De 4 beschikbare placebogecontroleerde studies zijn samengevat in 2 meta-analysen. In 2010 verscheen een Cochrane-review op basis van gepubliceerde en ongepubliceerde gegevens.¹⁶ In 2011 bevatte het artikel over de CAPACITY-studies in de webappendix een meta-analyse.¹⁴

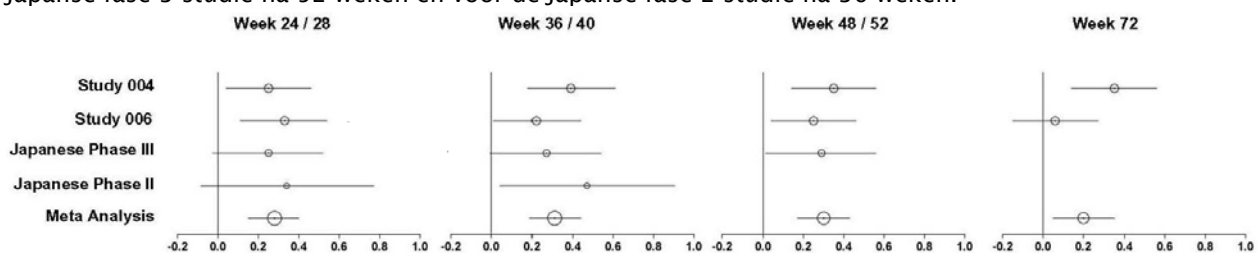
De Cochrane-reviewers beoordeelden de wijze van randomisatie ('sequence generation') bij alle 4 als 'onduidelijk'. Ze berekenden dat pirfenidon het risico op progressie [tijdens de studie] met 30% vermindert (tabel 4). Na pooling was de VC-afname in de pirfenidon-groep statistisch significant minder dan in de placebo-groep; het verschil was 0,08 l [bij een uitgangswaarde van 2,4 l]. De reviewers konden de studiegegevens over VC en FVC niet poolen, omdat in de studies verschillende statistische methoden waren gebruikt.

De auteurs van de meta-analyse in de Lancet konden dat wel. Ze berekenden voor elke studie een gestandaardiseerd behandelingseffect als het verschil in gemiddelde VC- of FVC-verandering vanaf de uitgangswaarde tussen de pirfenidon- en de placebogroepen, gedeeld door de standaarddeviatie in die studie. Vervolgens schatten de auteurs een 'overall' gestandaardiseerd behandelingseffect als de gewogen som van de afzonderlijke gestandaardiseerde behandelingseffecten per studie, waarbij het aantal patiënten in een studie het gewicht bepaalde. Op basis van deze gepoolde gegevens is behandeling met pirfenidon effectief (figuur 1).

Tabel 4. Cochrane-meta-analyse: pirfenidon effectiever dan placebo (dosering en studieduur: niet vermeld)¹⁶

	<i>hazard-ratio voor progressievrije overleving (95%-BI)</i>
studie 004; Noble et al. 2011	0,84 (0,58-1,22)
studie 006; Noble et al. 2011	0,64 (0,43-0,94)
Taniguchi et al. 2010	0,64 (0,43-0,94)
gepoold	0,70 (0,56-0,88)
	<i>gem. afname van vitale capaciteit in l (95%-BI)</i>
Azuma et al. 2005	0,10 (0,02-0,18)
Taniguchi et al. 2010	0,07 (0,01-0,13)
gepoold	0,08 (0,03-0,13)

Figuur 1. Effectiviteit van pirfenidon op de vitale capaciteit (VC) of de geforceerde VC (FVC) van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose, in afzonderlijke studies en na pooling. De lijnen geven de gestandaardiseerde behandel-effecten weer van pirfenidon versus placebo, met de 95%-BI's (pirfenidon-dosering: niet vermeld). Het geplande analysemoment was voor studie 004 en 006 na 72 weken, voor de Japanse fase-3-studie na 52 weken en voor de Japanse fase-2-studie na 36 weken.¹⁴



Afzonderlijke studies

Bij nadere beschouwing zijn de studies niet zo eenduidig als de meta-analysen doen vermoeden.

Fase-2-studie van Azuma et al. In deze studie was het verschil tussen pirfenidon en placebo op de primaire, niet-gevalideerde uitkomstmaat (laagste SpO₂) niet statistisch significant (tabel 5).¹²

Twee van de secundaire uitkomstmaten waren dat wel, namelijk het percentage patiënten met acute exacerbatie en de gemiddelde afname in VC. Daarop zijn 3 fase-3-studies gestart.

Fase-3-studie van Taniguchi et al. In deze studie werd de primaire uitkomstmaat tijdens de studie veranderd van SpO₂ (die ook in deze studie geen statistisch significant verschil opleverde tussen de pirfenidon- en de placebogroep) naar de VC (p = 0,04; tabel 6).¹³

Fase-3-CAPACITY-studies 004 en 006 van Noble et al. In deze studies was niet de VC (zoals in de voorgaande studies), maar de FVC de primaire uitkomstmaat (tabel 7).¹⁴ De patiënten waren in relatief goede conditie, gezien de loopafstand van gem. 400 meter in 6 minuten (4 km/uur). In de pirfenidon-groep was de FVC-afname kleiner dan in de placebogroep, maar het verschil was alleen in studie 004 statistisch significant. In studie 006, die een gelijke onderzoeksopzet had, was het verschil niet statistisch significant. Na pooling had het FVC-verschil een p-waarde < 0,05. Ook op 3 van de 7 secundaire uitkomstmaten was er in één van de studies (004 of 006) een statistisch significant verschil en in de andere studie niet. Op de andere 4 secundaire uitkomstmaten was er in beide studies ook na pooling geen statistisch significant verschil (zie voetnoot in tabel 7).

Afzonderlijke uitkomstmaten

Overleving. De 4 klinische studies waren niet opgezet om een betrouwbare uitspraak te doen over de overleving of sterfte van patiënten met IPF. In de studies 004 en 006 was sterfte een 'verkennende uitkomstmaat'; ze waren niet gepowerd om de overleving te schatten. Het aantal patiënten en het aantal overlijdens waren te klein om een effect op sterfte betrouwbaar aan te tonen of uit te sluiten. De betrouwbaarheidsintervallen zijn breed (tabel 8).

Progressievrije overleving. Het verschil tussen de pirfenidon- en de placebogroep was statistisch significant in studie 004, ten gunste van pirfenidon, maar niet in 006 (zie tabel 7). De grootste bijdrage aan deze uitkomst was het kleinere percentage patiënten in de pirfenidongroep met een FVC-afname ≥ 10%.¹⁵ De kwaliteit van leven is in 004 niet onderzocht. Azuma et al. deden dat wel en vonden geen statistisch significant verschil (p = 0,87; data in artikel niet getoond).

Longfunctie. Het verschil in VC was in de Japanse studies statistisch significant gunstiger in de pirfenidon- dan in de placebogroepen (zie tabel 5 en 6). Op de FVC als primaire uitkomstmaat in de CAPACITY-studies was er een statistisch significant verschil in het voordeel van pirfenidon in studie 004, maar dit was [na 72 weken] niet het geval in studie 006 (zie tabel 7). Er is uitgebreid gezocht naar een verklaring voor de diverse uitkomsten in deze identieke onderzoeken. Het lijkt erop dat de uiteenlopende bevindingen in FVC% na 72 weken kunnen worden toegeschreven aan de heterogeniteit van ziekteprogressie, aangezien de FVC in de placebogroep in 006 minder snel daalde dan in de placebogroep in 004 en aangezien in 006 de FVC in de 'on treatment'-groep minder snel daalde dan in de 'intention to treat'-groep.¹⁵ Na pooling was het verschil tussen pirfenidon- en placebo statistisch significant. Het verschil in FVC in studie 004 was na 48 weken 4,8% en na 72 weken 4,4%. Het verschil na pooling was 2,5%.

Acute exacerbaties. De afwezigheid van acute exacerbaties in de pirfenidongroep van de fase-2-studie, terwijl ze binnen 6 maanden waren voorgekomen bij 14% in de placebogroep (zie tabel 5),

was de reden om die studie voortijdig te stoppen. Echter, op deze uitkomstmaat was er geen statistisch significant verschil in de studie van Taniguchi et al. (zie tabel 6). In de studies 004 en 006 zijn exacerbaties niet als afzonderlijke uitkomstmaat onderzocht.

Loopafstand. De loopafstand in 6 minuten is onderzocht in de studies 004 en 006 (zie tabel 7). De afname in loopafstand was kleiner in de pirfenidon- dan in de placebogroep. Het verschil tussen de onderzoeksgroepen was niet statistisch significant in 004, wel in 006 en wel na pooling van de gegevens. Het verschil was 32 meter in 006 en 24 meter na pooling, bij een uitgangswaarde van ongeveer 400 meter.

Tabel 5. Effectiviteit van pirfenidon max. 1800 mg/dag bij idiopathische pulmonale fibrose, na 39 weken¹²

	pirfenidon (n = 72)	placebo (n = 35)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
gem. verandering van laagste SpO2 tijdens inspanningstest in %	+0,47	-0,94	0,07
post hoc: idem voor ptn die de inspanningstest volbrachten (n = 55 + 25)	+0,46	-1,59	0,03
<i>opvallende secundaire uitkomstmaten</i>			
gem. afname in VC in l	0,03	0,13	0,04
% patiënten met acute exacerbaties	0	14	0,003

SpO2 = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie; gem. uitgangswaarde: 87%.

VC = vitale capaciteit; gem. uitgangswaarde: circa 80% van de voorspelde waarde.

Tabel 6. Effectiviteit van pirfenidon 1800 mg/dag bij idiopathische pulmonale fibrose, na 52 weken¹³

	pirfenidon (n = 108)	placebo (n = 104)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
gem. afname van VC, in l	0,09	0,16	0,04
<i>opvallende secundaire uitkomstmaten</i>			
% patiënten met acute exacerbatie tijdens de studie of binnen 28 dagen erna	6	5	> 0,05
hazardratio voor progressievrije overleving (95%-BI)	0,45 (0,11-0,79)		0,03
gem. afname van laagste SpO2 tijdens inspanningstest, in %	1,70	1,53	0,74

VC = vitale capaciteit; gem. uitgangswaarde: resp. 2,40 en 2,47 l.

SpO2 = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie; gem. uitgangswaarde: 89,0%.

Tabel 7. Effectiviteit van pirfenidon 2403 mg/dag bij lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose, na 72 weken¹⁴

	studie 004			studie 006			004 en 006 gepoold		
	pirfenidon (n = 174)	placebo (n = 174)	p	pirfenidon (n = 171)	placebo (n = 173)	p	pirfenidon (n = 345)	placebo (n = 347)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>									
gem. FVC in %									
- beginwaarde	74,5	76,2		74,9	73,1				
- afname	8,0	12,4	0,001	9,0	9,6	0,5	8,5	11,0	0,005
<i>opvallende secundaire uitkomstmaten*</i>									
% ptn met FVC-afname ≥ 10%	20	35	0,001	23	27	0,44	21	31	0,003
HR progressievrije overleving (95%-BI)†	0,64 (0,44-0,95)		0,02	0,84 (0,58-1,22)		0,36	0,74 (0,57-0,96)		0,03
gem. 6MWT in m									
- beginwaarde	411	410		378	399				
- afname	60	77	0,17	45	77	0,0009	53	77	0,0009

FVC = geforceerde vitale capaciteit; HR = hazardratio; 6MWT = loopafstand in 6 minuten.

*In beide studies waren er ook na pooling geen statistisch significante verschillen op de volgende secundaire uitkomstmaten: afname in diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (DLCO), verandering in dyspnoe-score, verandering in laagste zuurstofsaturatie tijdens de 6-minutenlooptest, en tijd tot ziekteprogressie.

†Progressie was gedefinieerd als: FVC-afname met ≥ 10%, DLCO-afname met ≥ 15%, of overlijden.

Tabel 8. Totale sterfte in de studies 004 en 006 bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF; zie ook tabel 12, 'on treatment'-sterfte)¹⁴

	<i>pirfenidon</i> 2403 mg/dag (n = 345)	<i>placebo</i> (n = 347)	<i>hazard ratio (95%-BI)</i>	<i>p</i>
sterfte ongeacht de oorzaak	8%	10%	0,77 (0,47-1,28)	0,32
IPF-gerelateerde sterfte	5%	8%	0,62 (0,35-1,13)	0,12

Discussie

De effectiviteit van pirfenidon op de longfunctie – als surrogaatparameter voor overleving - is onderzocht in een studie die voortijdig is afgebroken,¹² in een studie waarvan de primaire uitkomstmaat tijdens de studie is veranderd,¹³ en in 2 identieke studies waarin de verschillen tussen de onderzoeksgroepen op de primaire uitkomstmaat en op enkele van de secundaire uitkomstmaten soms wel en soms niet statistisch significant waren.¹⁴

Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen de beschikbare gegevens in de richting van effectiviteit van pirfenidon. Want als er een verschil was tussen de pirfenidon- en de placebogroep, was dit meestal in het voordeel van pirfenidon.¹⁵

De klinische relevantie van de gem. FVC-afname is echter niet evident. De afname in de pirfenidongroepen van resp. 8 en 9% (na pooling: 8,5%) was kleiner dan de 10%-afname die in de recente richtlijn wordt beschouwd als klinisch relevant.^{9,18} Volgens nieuwe gegevens is ook een kleinere FVC-afname een ongunstige prognostische factor.¹⁹ Patiënten met een FVC-afname tussen 5 en 10% in 24 weken (5,5 maand) hebben een 2 maal zo hoog sterfterisico in het volgende jaar, als patiënten met een FVC-afname < 5%.¹⁹ De FVC-daling met 8,5% in de pirfenidongroepen van de CAPACITY-studie werd echter vastgesteld na een studieduur van maar liefst 72 weken (16,5 maanden).

Op basis van diezelfde nieuwe gegevens is de 'minimal clinically important difference' (MCID) voor FVC-afname 2-6%.¹⁹ Deze was berekend met gegevens na een follow-upperiode van 48 weken. Het verschil tussen de pirfenidon- en de placebogroep in studie 004 van 4,4% na 72 weken zit dus op de grens van klinische relevantie. Ook het verschil van 2,5% na pooling is nauwelijks klinisch relevant te noemen.

Het gegeven dat een FVC-afname tussen 5 en 10% van belang is, werpt een vraag op over de betekenis van het verschil in progressievrije overleving in studie 004. Deze uitkomstmaat spiegelt vooral het percentage patiënten met een FVC-afname ≥ 10%. Het is niet bekend hoeveel patiënten in de onderzoeksgroepen een FVC-afname ≥ 5% hadden.

Er zijn twee bronnen die de aanwijzing dat pirfenidon de longfunctie-achteruitgang remt, mogelijk kunnen ondersteunen. De ene is een retrospectieve studie naar de waarde van CT-scans in de beoordeling van longfibrose.²² In deze studie werden CT-scans beoordeeld die waren gemaakt van de thorax van 78 patiënten met IPF die al dan niet met pirfenidon waren behandeld. De patiënten in de pirfenidongroep waren zieker dan die in de controlegroep. In de pirfenidongroep was namelijk van meer patiënten een longfunctietestuitslag beschikbaar (95 vs 75%), uit de beschikbare longfunctietests bleek een lagere DLCO (60 vs 72% van de voorspelde waarde; $p < 0,05$) en meer van de pirfenidongebruikers hadden ook zuurstoftherapie thuis (32 vs 15%). De CT-scans waren gemaakt met een tussentijd van ongeveer 1 jaar. Op basis van de VC-waarden en de CT-beelden waren in de pirfenidongroep minder patiënten verder achteruit gegaan dan in de controlegroep. Dit verschil in uitkomst kan samenhangen met een verschil in uitgangswaarden, maar het zou ook kunnen worden opgevat als een aanwijzing voor effectiviteit van pirfenidon. Deze mogelijke effectiviteit van pirfenidon zou logischerwijs tot uiting moeten komen in een klinische uitkomstmaat zoals de loopafstand. De klinische relevantie van het verschil van 24 meter op de 6-minutenlooptest (na 72 weken en pooling) is echter zeer gering, als het wordt vergeleken met de MCID van 24-45 meter (na 48 weken).²⁰

De andere mogelijke ondersteuning voor een effect van pirfenidon op de longfunctie is een (posthoc?) subgroepanalyse van de gepoolde dataset van de CAPACITY-studies.¹⁵ Hierin is te zien dat patiënten met FVC < 80% meer baat hadden bij pirfenidon en patiënten FVC ≥ 80% meer bij placebo (figuur 31 in referentie 23).¹⁵ Omdat de betrouwbaarheidsintervallen de 0 ('geen effect') omvatten, is aanvullend, specifiek gericht onderzoek nodig voordat hierover betrouwbare conclusies zijn te trekken.

Conclusie. Een effect van pirfenidon op de longfunctie is onzeker, want 2 van de beschikbare studies zijn methodologisch zwak en de bevindingen in de andere 2 studies zijn niet consequent statistisch significant en nauwelijks klinisch relevant. Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen enkele van de bevindingen in de richting van effectiviteit van pirfenidon.

3b Ongunstige effecten

De patiënten die in de studies 004 en 006 met pirfenidon werden behandeld, meldden $\geq 1,5$ maal zo vaak maagdarmklachten, huiduitslag en duizeligheid dan de patiënten in de placebogroepen (tabel 9-11).^{14 15} Deze waren over het algemeen licht-matig in ernst.¹ De totale sterfte tijdens de behandeling en in de 28 dagen erna was niet anders dan in de placebogroep (tabel 12). De IPF-gerelateerde sterfte was in die periode lager in de pirfenidongroep dan in de placebogroep, maar het verschil was niet statistisch significant als werd gekeken naar de hele studieduur (zie tabel 8).

Tabel 9. Frequentie van bijwerkingen van pirfenidon 2403 mg/dag in de studies 004 en 006¹⁵

	<i>pirfenidon</i> (<i>n</i> = 345)	<i>placebo</i> (<i>n</i> = 347)
een bijwerking	99	98
een behandelgerelateerde bijwerking	91	69
een ernstige bijwerking	33	31
een bijwerking waardoor behandeling werd gestaakt	15	9

Tabel 10. Bijwerkingen van pirfenidon 2403 mg/dag in de studies 004 en 006¹⁵

meest frequent	misselijkheid (36 vs 17%)* diarree (29 vs 19%) dyspepsie (19 vs 8%) braken (14 vs 4%) vermoeidheid (30 vs 21%) duizeligheid (18 vs 10%) huiduitslag (32 vs 12%) fotosensitiviteitsreactie (12 vs 2%)
ernstig	- vooral cardiovasculaire en oncologische aandoeningen die waarschijnlijk meer aan de leeftijd zijn gerelateerd dan aan pirfenidon-gebruik - geen beduidend verschil tussen pirfenidon- en placebogroepen (33 vs 31%; zie tabel 9)

*Tussen haakjes de percentages in de gepoolde pirfenidon- versus de placebogroepen.

Tabel 11. Bijwerkingen die werden gemeld bij $\geq 2\%$ van 345 patiënten behandeld met pirfenidon 2403 mg/dag in de studies 004 en 006¹

infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie gewichtsverlies, anorexie, verminderde eetlust slapeloosheid duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, dysgeusie opvliegers dyspnoe, hoesten, productieve hoest dyspepsie, misselijkheid, diarree; gastro-oesofageale refluxziekte, braken, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagproblemen, gastritis, obstipatie, flatulentie verhoogde alat, asat en gammaglutamyltransferase fotosensitiviteitsreactie, huiduitslag; pruritus, erytheem, droge huid myalgie, artralgie vermoeidheid; asthenie, niet-cardiale pijn op de borst zonnebrand bij blootstelling aan zonlicht

Tabel 12. Sterfte tijdens behandeling met pirfenidon of in de 28 dagen erna van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF), in studies 004 en 006 (zie ook tabel 8 'totale sterfte')¹⁴

	<i>pirfenidon</i> 2403 mg/dag (<i>n</i> = 345)	<i>placebo</i> (<i>n</i> = 347)	<i>hazard ratio</i> (95%-BI)	<i>p</i>
sterfte ongeacht de oorzaak	6%	8%	0,65 (0,36-1,16)	0,14
IPF-gerelateerde sterfte	3%	7%	0,48 (0,24-0,95)	0,03

Conclusie. Pirfenidon geeft vaak bijwerkingen. Deze betreffen vooral het maagdarmsstelsel en de huid. Ze zijn over het algemeen licht-matig van ernst.

3c1 Ervaring

Volgens opgave van de fabrikant is pirfenidon onderzocht bij 1345 patiënten en gezonde proefpersonen. In de genoemde 4 studies omvatten de pirfenidon-onderzoekarmen in totaal 1145 patiënten. Het middel is in Japan sinds 2008 op de markt.

Conclusie. De ervaring met pirfenidon is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

- gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (een remmer van serotonine-heropname en van het enzym CYP1A2, zie verder),
- ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte,
- ernstige nierfunctiestoornis (kreatinineklaring < 30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt.

Specifieke groepen

Bij een lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruik van pirfenidon tijdens zwangerschap of lactatie wordt afgeraden.

Interacties

Pirfenidon wordt voornamelijk omgezet door CYP1A2. Gelijktijdig gebruik van een CYP1A2-remmer, zoals fluvoxamine, vermindert de omzetting van pirfenidon en vergroot de toxiciteit. Gelijktijdig gebruik van een CYP1A2-inductor, zoals tabak en omeprazol, versnelt de omzetting van pirfenidon en verlaagt de effectiviteit ervan. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP1A2-remmers en -inductoren dient te worden vermeden, zeker als ze ook andere CYP-iso-enzymen beïnvloeden.

Overig

Blootstelling aan direct zonlicht moet worden vermeden om fotosensitiviteit-reacties te beperken.

Conclusie. Pirfenidon is breed toepasbaar, maar niet bij ernstige nier- en leverfunctiestoornissen of gelijktijdig gebruik van sterke CYP1A2-remmers.

3c3 Gebruiksgemak

Na de opbouwfase van 2 weken is de toediening van pirfenidon 3 maal daags 3 capsules per os. De capsules worden in hun geheel met water ingeslikt. Ze worden ingenomen met voedsel om de kans op misselijkheid en duizeligheid te verlagen.

Conclusie. Pirfenidon is redelijk gemakkelijk in het gebruik, hoewel de capsules 3 maal daags moeten worden ingenomen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Er zijn onvoldoende gegevens over een eventueel effect van pirfenidon op de overleving van patiënten met IPF. Ook een effect op de longfunctie is onzeker, want 2 van de beschikbare studies zijn methodologisch zwak en de bevindingen in de andere 2 studies zijn niet consequent statistisch significant en nauwelijks klinisch relevant. Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen enkele van de bevindingen in de richting van effectiviteit van pirfenidon. Daarbij zijn de bijwerkingen van pirfenidon niet ernstig.

Eindconclusie. Omdat er aanwijzingen voor effectiviteit zijn en de bijwerkingen niet ernstig, heeft pirfenidon ter behandeling van patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose pirfenidon bij goede ondersteunende zorg een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Pirfenidon (Esbriet®) heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van patiënten met lichte en matige Idiopatische Pulmonale Fibrose (IPF). Pirfenidon remt de progressie van IPF, verlengt de progressievrije overleving en reduceert de IPF-gerelateerde mortaliteit. Tot nu toe zijn er geen effectieve behandelingen beschikbaar voor deze patiënten.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De onderbouwing van de effectiviteit is zeer mager. Daarom is effectiviteit niet zeker. Het verschil met de bevindingen in de placebogroep is gering en nagenoeg niet klinisch relevant. Het eventuele effect lijkt af te nemen na 48 weken, gezien de afname van de effectgrootte in studie 004 (zie kopje ‘evidentie’) en van het verlies aan statistische significantie in studie 006 (zie figuur 1). Bijwerkingen zijn frequent.

Daarbij is niet bekend wat het effect van pirfenidon is bij patiënten die met dit middel zijn begonnen tijdens een lichte-matige vorm van IPF en het blijven gebruiken na progressie tot een ernstige vorm van IPF.

5. Literatuur

- 1 Esbriet. Samenvatting van de productkenmerken. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf.
- 2 Barlo NP, Moorsel CHM van, Bosch JMM, et al. Idiopathische pulmonale fibrose; beschrijving van een Nederlands cohort. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:B425.
- 3 Klooster L ten, Moorstel CHM van, Hal PTW van, et al. Hoge sterfte van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose op Nederlandse longtransplantatiewachtlIJst. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A3752.
- 4 Korthagen NM. Apoptotic and immunological markers in idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts of pathogenesis [proefschrift]. Utrecht; 2012.
- 5 King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378:1949-61.
- 6 Prevalence of rare diseases. www.orphanet.nl. mei 2012.
- 7 Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;377: 1727-9.
- 8 Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* 2011;140:221-9.
- 9 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- 10 Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: new evidence and an improved standard of care in 2012. *Lancet.* 2012;380:699-701.
- 11 Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J.* 2011;37:743-6.
- 12 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled, trial of pirfenidon in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1040-7.
- 13 Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al.; Pirfenidon Clinical Study Group in Japan. Pirfenidon in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:821-9.
- 14 Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidon in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760-9.
- 15 Intermune. Sponsor’s briefing document for the FDA pulmonary-allergy drugs advisory committee meeting. Brisbane: Intermune; 2010. www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm203083.pdf.

- 16 Spagnolo P, Del Giovane C, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;(Issue 9); CD003134.
- 17 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report 'Esbriet'. Londen: European Medicines Agency; 2011.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf.
- 18 Collard HR, King TE, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:538-42.
- 19 Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1382-9.
- 20 Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1231-7.
- 21 Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. Respiratory Research. 2011;12:93.
- 22 Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Radiol. 2012. [Epub ahead of print]

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 7 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Voor patiënten met lichte-matige idiopathische pulmonale fibrose is er geen standaard- of gebruikelijke behandeling beschikbaar. Op basis van de beschikbare placebo-gecontroleerde studies is niet evident dat pirfenidon effectief is, terwijl het middel vaak bijwerkingen geeft.

Farmaco-Economisch rapport (GVS) voor pirfenidon (Esbriet®) bij de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

Samenvatting

5 De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®). Hier volgt een overzicht van de door de aanvrager geleverde gegevens. In de eindconclusie staan de bevindingen van de WAR.

Economische evaluatie De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse en een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een microsimulatie model. De studieresultaten gemeten over een periode van 72 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 20 jaar.

Vergelijkende behandeling In de economische evaluatie is de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg vergeleken met de toevoeging van placebo aan beste ondersteunende zorg.

Effecten De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). Over een periode van 20 jaar rapporteert de aanvrager 6,2 LYG en 4,6 QALYs per patiënt bij inzet van pirfenidon. Dit staat tegenover wat volgens de aanvrager bij ondersteunende zorg wordt gegenereerd, namelijk 4,6 LYG en 3,4 QALYs. De incrementele gezondheidswinst van de inzet van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg is hierdoor volgens de aanvrager 1,6 LYG en 1,2 QALYs per patiënt.

Kosten In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. Over een tijdsperiode van 20 jaar bedragen de gemiddelde kosten per patiënt € 136.958. Bij ondersteunende zorg zijn de totale kosten €35.348. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 101.610 ten opzichte van de kosten bij beste ondersteunende zorg.

Doelmatigheid De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 62.745 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio van € 84.077 per QALY voor de inzet van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

Eindconclusie De aanvrager claimt dat behandeling met pirfenidon een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

De WAR concludeert dat de doelmatigheid van pirfenidon bij de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) onvoldoende onderbouwd is. De WAR heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De effecten, utiliteiten en kosten zijn onvoldoende onderbouwd. Deze lijken sterk ten gunste van pirfenidon te zijn voorgesteld waardoor de incrementele klinische effecten en utiliteiten van pirfenidon ten opzichte van placebo zijn overschat en de incrementele kosten zijn onderschat.
- De regressieanalyses benaderen de effectiviteitsgegevens onvoldoende. Daarom heeft de aanvrager calibratiefactoren toegepast. Echter, het merendeel van het verschil in overleving wordt veroorzaakt door deze calibratiefactoren

- en niet door de regressieanalyse zelf. De regressieanalyse zelf is onvoldoende.
- De calibratiefactoren en het regressiemodel worden eveneens constant verondersteld voor de hele tijdshorizon. Deze beide veronderstellingen worden onvoldoende beargumenteerd en leiden tot survivalcurves voor beide armen die uiteenlopen. Dit lijkt de behandeling met pirfenidon ten onrechte te bevorderen.
 - De modelanalyses komen in de buurt van de studiegegevens, maar laten een iets groter verschil zien in mortaliteitscijfers ten gunste van de pirfenidonbehandeling.
 - Het verschil in utiliteiten tussen ernstig zieke patiënten en minder ernstig zieke patiënten is voldoende onderbouwd, de in het model bepaalde en toegepaste waarden voor de utiliteiten zijn echter niet gegeven.
 - De validatie van de utiliteiten ontbreekt.
 - Wat betreft de kosten is onvoldoende onderbouwd dat de placebo-arm een langere ligduur bij ziekenhuisopnames leidt dan de pirfenidon arm.
 - De bijwerkingen moeten ook in het model meegenomen worden, zowel als kosten als disutiliteiten.
 - Het model is onvoldoende transparant met betrekking tot de gehanteerde utiliteiten en de timing van wanneer kosten worden meegenomen.

Inleiding

De aanvraag betreft opname in het Geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS) voor pirfenidon (Esbriet®) op basis van de geregistreerde indicatie, de behandeling van lichte tot matige idiopatische pulmonale fibrose (IPF).¹ Idiopatische Pulmonale Fibrose is een chronische fibrotische en inflammatoire longziekte, die wordt beïnvloed door de synthese en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) en interleukine-1- β (IL-1 β). In reactie op diverse prikkels ontstaat een accumulatie van ontstekingscellen. Longfunctieonderzoek toont een verminderde gaswisseling en een afname van het longvolume (restrictieve longaandoening). Een verschil met COPD (obstructieve longziekte) is dat bij COPD de volumestroom te klein is ten opzichte van de longinhoud.

De prevalentie van IPF is vrij laag (1,67 gevallen per 10.000 inwoners). Met 16,7 miljoen inwoners in Nederland komt dit neer op 2.800 patiënten. De diagnose wordt in het algemeen gesteld op de leeftijd van 40-70 jaar.^{2,3} Uit het beloop van de ziekte komt naar voren dat de mediane overleving voor patiënten met ernstige, matige en milde ziekte 2, 3 en 5 jaar is.⁴ De ernst van de ziekte wordt bepaald op basis van resterende longfunctie, waarbij de meest milde vorm een voorspelde FVC waarde heeft van $\geq 70\%$ en matige ziekte een voorspelde FVC waarde van 55%-69%⁴

De toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp (CFH; ontbonden per 31 december 2012)) heeft na haar vergadering van 22 oktober 2012 in concept een *therapeutische meerwaarde* toegekend aan de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg ten opzichte van de toevoeging van placebo aan beste ondersteunende zorg. Pirfenidon komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor middelen op lijst 1B wordt geen vergoedingsslimiet vastgesteld. Daarom is voor plaatsing op lijst 1B onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht, waarin kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart worden gebracht.

De fabrikant van pirfenidon heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van pirfenidon toegevoegd aan de standaardbehandeling op mortaliteit en preventie van ziekenhuisopnames ten gevolge van IPF gemodelleerd wordt. De WAR beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de WAR vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daarvoor worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant. Onder het kopje "Discussie" volgt daarop een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de WAR over het betreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de WAR vaststelt of de kosteneffectiviteit van pirfenidon door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

Uitgangspunten beoordeling

Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

Beschrijving: De aanvrager heeft in de economische evaluatie pirfenidon vergeleken met beste ondersteunende zorg. Voor deze indicatie worden medicaties ingezet als immunosuppressiva, corticosteroiden en N-acetylcysteïne (NAC). De vergoeding voor deze laatste therapie is beëindigd in 2009. Volgens de aanvrager bestaat er voor de indicatie lichte tot matige IPF geen standaardbehandeling of eerste keus behandeling met bewezen effectiviteit. In de studie werd de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg vergeleken met de toevoeging van placebobehandeling aan beste ondersteunende zorg. Bij acute events in zowel de pirfenidon- als de placebo-arm werden de middelen azathioprine, cyclophosphamide, corticosteroiden, of N-acetylcysteïne voor korte tijd ingezet.

Discussie: De keuze voor beste ondersteunende zorg komt overeen met de vergelijkende behandeling in de farmacotherapeutische beoordeling. Voor patiënten met lichte of matige IPF is geen standaard- of gebruikelijke behandeling beschikbaar. De vergelijkende behandeling voor de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg is daarom een placebo toevoeging aan beste ondersteunende zorg.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling. Wegens het gebrek aan effectieve therapie wordt in deze economische evaluatie de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg vergeleken met placebotoevoeging aan beste ondersteunende zorg.

Studiepopulatie

In het dossier geeft de aanvrager aan dat de gemodelleerde populatie is gebaseerd op de CAPACITY studies, waarin 692 IPF patiënten hebben deelgenomen. Van deze patiënten heeft de aanvrager de data van 647 patiënten meegenomen in het model, met als argument dat deze de gewenste uitgangskennmerken hadden.

De aanvrager geeft aan dat van de 779 patiënten die deelnamen aan de CAPACITY studie er 87 een lagere dosering van pirfenidon kregen. Deze zijn niet meegenomen in het model, omdat dit niet de standaarddosering is. Van de overige 692 patiënten waren 45 patiënten uitgezonderd van de analyse, omdat niet alle gegevens voor deze patiënten beschikbaar waren (FVC, 6MWD, leeftijd, geslacht, etc.).

Voor sommige patiënten is minder dan 3 cycli aan data beschikbaar, omdat deze niet beschikbaar waren voor opvolging of omdat de patiënten een longtransplantatie ondergingen. Andere patiënten zijn langer opgevolgd in de RECAP extensie studie, waardoor er gegevens voor meer dan 3 cycli in het model zijn toegepast.

Discussie: Niet alle patiënten zijn meegenomen in de analyse, wat het risico van selectiebias met zich meebrengt. Het is onduidelijk of de wel meegenomen patiënten representatief zijn voor de gehele patiëntenpopulatie. De WAR heeft de voorkeur voor de Intention To Treat populatie.

De patiënten in de 004 en 006 CAPACITY studies waren gemiddeld 66 jaar oud de voorspelde FVC waarde lag voor beide armen rond 75%. Het aantal vrouwen in de 004 CAPACITY studie was iets hoger in de pirfenidon arm dan de placebo arm, namelijk 32% ten opzichte van 26%. In de 006 studie kwamen de percentages in beide armen wel overeen.⁵ Hieruit blijkt dat de patiënten in de CAPACITY studies over het algemeen de milde vorm van IPF te hebben en een overlevingsverwachting van mediaan 5 jaar. De patiëntenpopulatie is dus niet representatief voor de geregistreerde indicatie.

Conclusie: De WAR heeft de voorkeur voor een intentie to treat populatie waarin gegevens voor alle patiënten zijn meegenomen. Verder zijn de patiënten representatief voor patiënten met de milde vorm van IPF en niet voor de gehele geregistreerde indicatie.

Studieperspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.^{1,2}

De aanvrager geeft aan dat is uitgegaan van het maatschappelijk perspectief.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het gekozen perspectief.

Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

De aanvrager geeft aan dat in het model gekozen is voor een levenslange tijdshorizon. Hierbij is uitgegaan van een horizon van 43 cycli, waarbij elke cyclus 24 weken duurt.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen analyseperiode. Uit het model blijkt dat de patiëntenpopulatie binnen 20 jaar nagenoeg geheel is overleden

Methoden

Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In geval van een gelijke therapeutische waarde met een ander middel volstaat ook een kostenminimalisatieanalyse (KMA).

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KEA en een KUA om de doelmatigheid van behandeling met pirfenidon aan te kunnen tonen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

Uitkomstparameters

Beschrijving: De effecten van pirfenidon en de te vergelijken behandeling zijn bepaald in mortaliteitskansen en utiliteiten. De aanvrager geeft aan dat de ziekenhuisopnames, de mortaliteitskansen en de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) waarden zijn afgeleid van de regressieanalyses met de "Forced Vital Capacity" (FVC) en "6 Minutes Walking Distance" (6MWD) uitkomsten. In onderstaande tabel zijn de formules van de regressieanalyses en de bijbehorende coëfficiënten weergegeven zoals gepresenteerd in het elektronische model.

Tabel 1 De formules van de regressieanalyses en de bijbehorende coëfficiënten.

	Mortaliteitskansen	Ziekenhuisopnames
formule	$P_1 = b_0 + b_1 * FVC + b_2 * 6MWD.$	$P_1 = b_0 + b_1 * \ln FVC + b_2 * \ln 6MWD.$
Intercept (b_0)	1,177	5,796
FVC coëfficiënt (b_1)	-0,056	-1,115
WD coëfficiënt (b_2)	-0,005	-0,590

Klinische effectiviteit

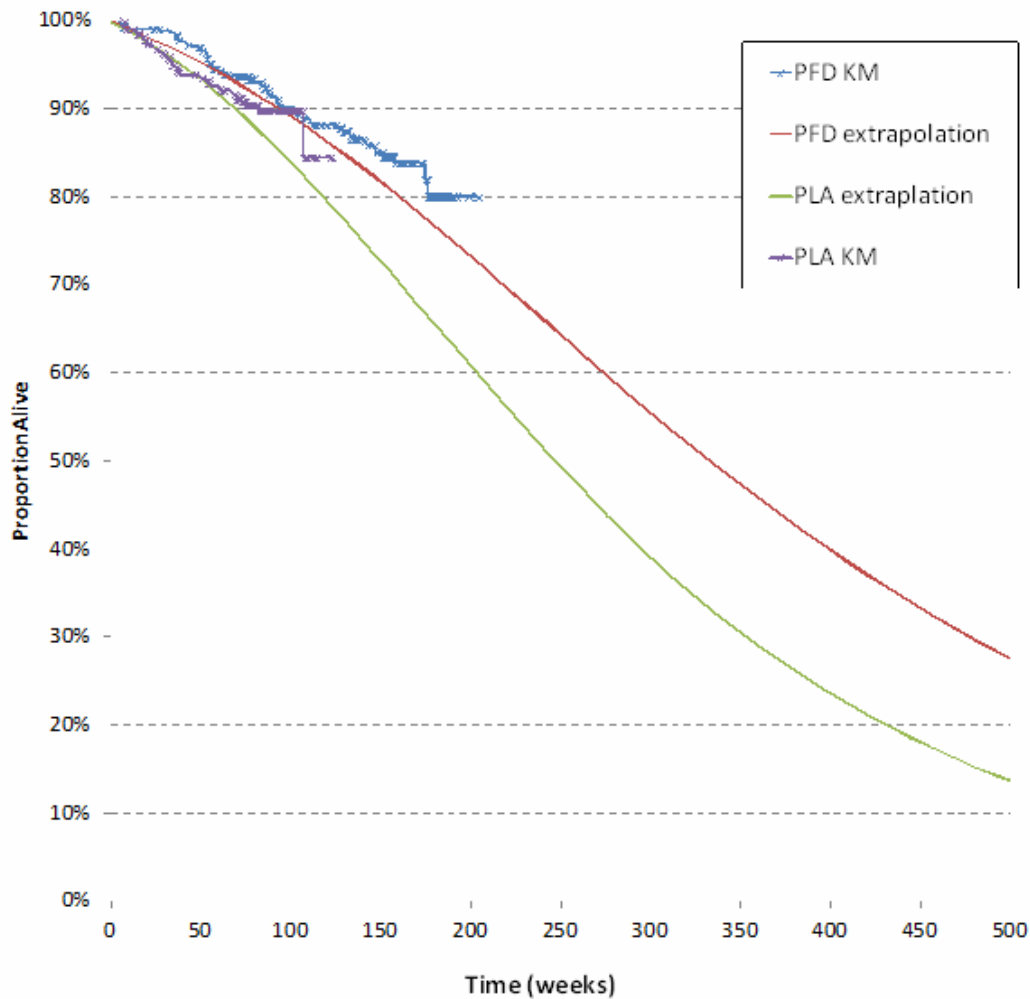
Beschrijving: Gedurende elke 24-wekelijkse cyclus in het model konden patiënten sterven aan IPF gerelateerde of niet-gerelateerde oorzaken.

De aanvrager geeft aan dat de regressieanalyses de mortaliteit die gevonden was in de studie onvoldoende benaderden. Als het model op een tijdshorizon van 72 weken werd gezet, dan kwam uit de regressieanalyses naar voren dat 4,5% van de patiënten in de pirfenidon-arm was overleden aan IPF gerelateerde oorzaken en 4,7% van de patiënten in de placebo-arm. Om deze resultaten van het model meer overeen te laten komen met de resultaten van de studie heeft de aanvrager de risico's op IPF gerelateerde mortaliteit vermenigvuldigd met 0,88 in de pirfenidon arm en 1,56 voor de placebo-arm. Hierdoor kwamen de IPF gerelateerde sterftepercentages na 72 weken uit op respectievelijk op 3,9% en 7,2% voor respectievelijk de pirfenidon en placebo-armen.

Naast de bepaling van de IPF mortaliteit op basis van de regressie analyse, is de (niet IPF-gerelateerde) mortaliteit op basis van Nederlandse gegevens voor de algehele populatie bepaald en meegenomen. Deze was voor beide armen gelijk gehouden en was na 72 weken 3,3%. Dit brengt volgens de aanvrager de algehele overlijdingsrisico's na 72 weken op 7,2% voor pirfenidon en op 10,5% voor de placebo-arm.

In figuur 1 is te zien in hoeverre de resultaten van de regressietechnieken overeenkomen met de Kaplan-Meier overlevingscurves.

Figuur 1: Kaplan Meier en geëxtrapoleerde model overlevingscurven met calibratie voor placebo patiënten in de CAPACITY studie en pirfenidon patiënten op basis van de CAPACITY studies en de RECAP extensiestudie. (PFD staat voor pirfenidon arm en PLA voor placebo-arm, KM staat voor Kaplan-Meier).



Number at Risk (in CAPACITY and RECAP)								
Time	Wk 24	Wk 48	Wk 72	Wk 96	Wk 120	Wk 144	Wk 168	Wk 192
PFD	338	329	302	263	237	215	60	3
PLA	335	317	286	63	4	N/A	N/A	N/A

5

Discussie: Hieronder gaat de WAR in op de door de aanvrager geleverde punten over effectiviteit.

- 10 De calibratie was goed, maar het regressiemodel is door de WAR afgewezen. De reden hiervan is dat de effectiviteit meer bepaald wordt door twee calibratiefactoren dan door de regressieanalyse zelf. Zoals de aanvrager de resultaten van de regressieanalyse presenteert, is het verschil tussen de 2 armen minimaal (4,5% ten opzichte van 4,7%). Na de calibratie is het verschil tussen de twee armen aanzienlijk 3,9% ten opzichte van 7,2%. De onderbouwing van de toepassing van deze
- 15 calibratiefactoren is onvoldoende.

Er is dus geen goede regressieanalyse uitgevoerd, want de mortaliteitskansen komen niet overeen. Het is onduidelijk waarom er geen survival curves zijn gebruikt en voor regressieanalyse is gekozen en waarom geen betere regressiemodellen zijn opgesteld.

Tabel 2: overlijdenspercentages in het model, per protocol (PP) of intention to treat (ITT) gebaseerd op CAPACITY 004 en 006 studies

Overlijdenspercentages	Pirfenidon-arm	Placebo-arm
In het model		
IPF gerelateerde mortaliteit	4%	7%
Niet-IPF gerelateerde mortaliteit	3%	3%
Algehele mortaliteit	7%	10%
PP		
IPF gerelateerde mortaliteit	3%	7%
Niet-IPF gerelateerde mortaliteit	3%	1%
Algehele mortaliteit	6%	8%
ITT		
IPF gerelateerde mortaliteit	5%	8%
Niet-IPF gerelateerde mortaliteit	3%	2%
Algehele mortaliteit	8%	10%

De gecalibreerde regressieanalyses komen in de buurt van de studiegegevens, maar laten een iets groter verschil zien in mortaliteitscijfers ten gunste van de pirfenidonbehandeling (een verschil van 3% in het model, terwijl de klinische studie een verschil van 2% tussen beide armen toont). Dit wordt veroorzaakt doordat de achtergrondmortaliteit in beide armen gelijk wordt gesteld. Zo blijkt uit tabel 2 dat de (achtergrond)mortaliteit door niet-IPF gerelateerde oorzaken in de placebo-arm iets lager ligt dan in de pirfenidon-arm. Dit kan te maken met “competing risks” in mortaliteitsanalyses of door toeval (de armen waren klein en de verschillen tussen de beide armen niet significant). Overigens ligt het IPF-gerelateerde overlijdenspercentage in de CAPACITY studie iets lager dan wat de aanvrager aangeeft (3% in plaats van 4%) maar deze discrepantie leidt er niet tot dat het verschil in overlijdenspercentages lager is. Het in de studie gevonden verschil in mortaliteit tussen beide armen zou beter worden benaderd als gedurende de studieperiode de algehele mortaliteit wordt aangehouden. De WAR blijft bij de constatering dat de algehele mortaliteit niet juist is meegenomen in de evaluatie.

In de aanvraag stond dat wordt verondersteld dat de hazard ratio die is bepaald voor de eerste 72 weken, na de eerste 72 weken onveranderd aanhoudt. Echter, in het nieuw aangeleverde farmaco-economische addendum leggen de analisten uit dat de HR een uitkomst van de modelanalyse is en niet een invoergegeven. Wel wordt verondersteld dat de waargenomen afnames in 6MWD en FVC gedurende de trial periode onafhankelijk van de cyclus zijn en onveranderd kunnen worden geëxtrapoleerd naar alle vervolgcycli. De calibratiefactoren en het regressiemodel worden eveneens constant verondersteld voor de hele tijdshorizon. Deze beide veronderstellingen worden onvoldoende beargumenteerd en leiden tot survivalcurves voor beide armen die uiteenlopen. Dit lijkt de behandeling met pirfenidon ten onrechte te bevorderen.

Omdat de patiënten achteruitgaan en stoppen met de behandeling is een geleidelijk afnemend rendement van pirfenidon te verwachten. Hier dient in het model rekening mee te worden gehouden.

Uit figuur 1 blijkt dat de geëxtrapoleerde overlevingscurves niet overeen komen met de op de studies gebaseerde Kaplan-Meier schattingen. De overleving op basis van de in het model gebruikte overlevingscurves lijkt een sterke overschatting van het effect van pirfenidon op overleving. Daarnaast blijkt uit de curves dat de aantallen patiënten na 72 weken sterk afnemen in de placebo-arm. Met name op week 120 in de placeboarm en week 192 in de pirfenidon arm. Het meenemen van schattingen op deze tijdstippen kan vertekeningen in de curve fitting geven waardoor de fit geen realistische weerspiegeling is van de werkelijkheid.

Utiliteiten

Beschrijving: In de klinische studies zijn geen utiliteiten gemeten voor de verschillende gezondheidstoestanden. De aanvrager heeft daarom de utiliteiten op twee manieren benaderd, nl. op basis van een directe en op basis van een modelleringsmethode.

Hiervoor is een externe dataset met EQ-5D gegevens bij IPF patiënten van de University of East Anglia (UEA) in het Verenigd Koninkrijk gehanteerd.⁶ Het betreft een dubbelblinde multicenter studie bij 181 IPF patiënten die naast hun gebruikelijke behandeling ofwel co-trimoxazol 960 mg 2x daags ofwel placebo ontvingen gedurende 12 maanden. De studie bevat zowel SGRQ als EQ-5D data. De utiliteitswaarden van IPF patiënten zijn geanalyseerd op basis van de beschikbare

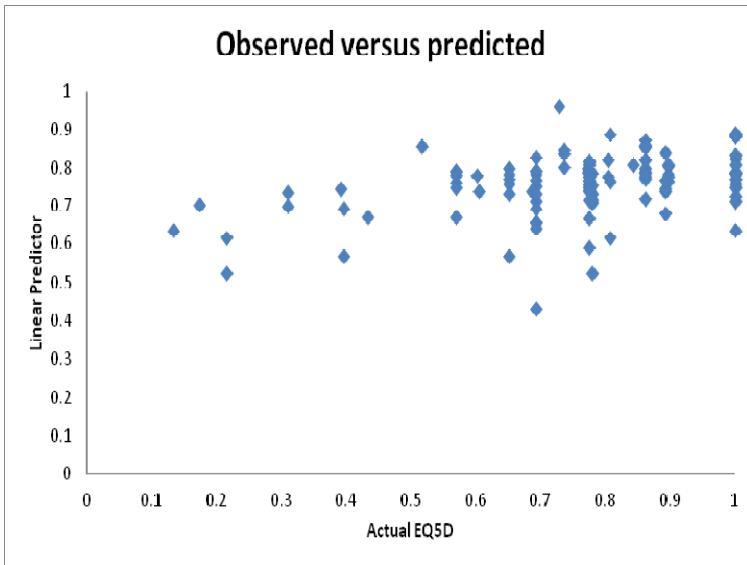
5 individuele kenmerken als verklarende variabelen. Deze variabelen zijn leeftijd, geslacht, 6MWD en FVC omdat deze overeenkomen met gedocumenteerde parameters in eerdere studies en in het model beschikbaar zijn voor het bepalen van uitkomsten. De regressie methode schat EQ-5D uitkomsten dus direct op basis van de verschillende patiënt specifieke waarden uit de CAPACITY studie, met behulp van de UEA IPF dataset.

De aanvrager rapporteert zowel een regressiemethode als een mapping methode. De regressiemethode is gebruikt voor de base case berekening en kent de volgende formule:

$$\text{EQ-5D} = 0.094222 + 0.1327592 * \ln(6\text{MWD}) - 0.1085172 * \text{Geslacht}$$

10

De geobserveerde versus benaderde waarden zijn geplott in onderstaande figuur (figuur 2).



Figuur 2: de geobserveerde (actual) versus de voorspelde waarden voor EQ-5D.

15 Naast de regressie benadering heeft de aanvrager een mapping benadering uitgevoerd. De
aanvragers gebruiken hierbij de "St. George's Hospital Respiratory Questionnaire" (SGRQ) waarden
die in de studie zijn bepaald. Om tot een schatting van de SGRQ waarden te komen na de periode
die overeenkomt met de klinische studie (dus de cycli na 72 weken tot 60 jaar), beschrijft de
aanvrager een tweede regressieanalyse waarin de waarden voor FVC en 6MWD worden
20 geëxtrapoleerd en omgezet in SGRQ waarden (zie tabel 1). Deze SGRQ waarden worden vervolgens
omgezet naar EQ-5D utiliteiten met behulp van een tweede algoritme, dit algoritme is
gepubliceerd.⁸ De mapping benadering hanteerde de volgende formule: $\text{EQ-5D} = 1.3246 - 0.01276 * \text{SGRQ}$.

25 Discussie: Hieronder gaat de WAR in op de door de aanvrager geleverde punten over utiliteiten.

De uit de regressie verkregen utiliteiten zijn niet gegeven en dus niet na te gaan.
Uit figuur 2 blijkt dat de geobserveerde utiliteiten weinig correlatie vertonen met de benaderde
utiliteiten. Deze benadering lijkt daarom niet geschikt.

30

De toegevoegde publicatie toont aan dat de uit de EQ-5D verkregen kwaliteit van leven waarde bij
placebobehandeling van IPF patiënten binnen 1 jaar tijd met 0,18 daalde. De gehanteerde waarden
en validatie zijn echter moeilijk na te gaan, omdat de uitgangswaarden voor EQ-5D ook niet
vermeld staan in de publicatie.

35

In de mappingmethode (de tweede benadering) wordt niet uitgegaan van utiliteiten die zijn
gevonden in de studie, maar van de ziektespecifieke SGRQ waarden die deels uit de studie komen
(maar waar geen inzage in is gegeven) en die deels na de studie zijn benaderd met behulp van een
hiervoor opgestelde regressieanalyse. Er is onvoldoende inzage gegeven in de statistische

5 onderbouwing en validatie van de FVC/6MWD regressie. De SGRQ waarden worden vervolgens omgezet naar EQ-5D waarden met behulp van een tweede algoritme. Dit tweede algoritme is gepubliceerd. Echter, de auteurs van de publicatie van dit tweede algoritme geven zelf al aan dat dit algoritme niet geschikt is voor HTA beoordelingen. Een andere tekortkoming is dat de mapping is ontwikkeld voor COPD patiënten en niet is gevalideerd voor IPF patiënten. De WAR kan zich niet vinden in deze benadering.

10 Het is onduidelijk in hoeverre de utiliteiten overeenkomen met utiliteiten voor IPF patiënten in Nederland. De klinische studies zijn uitgevoerd in het buitenland en de transferabiliteit van de gegevens naar Nederland wordt niet genoemd.

Kosten

15 Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

20 Beschrijving: De aanvrager heeft directe medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Directe niet-medische kosten als een rolstoel en een lift zijn niet meegenomen, omdat de aanvrager onvoldoende inzicht heeft in de tijdstippen waarop deze kosten worden gemaakt en de grootte van deze kosten en omdat patiënten in beide groepen uiteindelijk deze kosten maken. De directe medische kosten bestaan uit behandelkosten, kosten door ziekenhuisopname en kosten voor het monitoren (zie tabellen 4a-4d). Wat betreft de behandelkosten gaat de aanvrager uit van de tabletinname tijdens de CAPACITY studie, deze was volgens de aanvrager 7,65 pillen per dag. De berekening hiervoor was op basis van een stratificering op leeftijd en wordt toegelicht in de appendix. Voor het berekenen van de therapietrouw heeft de aanvrager een lineaire interpolatie toegepast van de gegevens uit de RECAP extensie studie. De behandelkosten voor het eerste jaar zijn iets lager dan in latere jaren vanwege een lagere startdoserings. De aanvrager stelt dat het gemiddelde van het eerste jaar en tweede jaar is gehanteerd voor de medicijnkosten. De kosten van pirfenidon bedragen €30.715 per jaar inclusief BTW.

30 Schattingen voor zorgconsumptie en productieverlies zijn gebaseerd op een verslag van een adviesraad van medische experts.

Tabellen 3a tot en met 3e geven een overzicht van de kostencategorieën en de bijbehorende bronnen. De kosten zijn uitgedrukt in euro's voor het jaar 2012.

Tabel 3a pirfenidon behandelkosten

Parameter	Waarde	Bron
PFD startpakket (63 caps, 267mg/caps)	€589,05	InterMune
PFD onderhoudspakket (252 caps, 267mg/caps)	€2.356,20	InterMune
PFD jaarlijkse kosten (gemiddelde)	€30.715	InterMune
Cyclus 1-4: Gemiddelde aantal pillen, dat per dag wordt voorgeschreven	7,65	CAPACITY studie ("gewogen gemiddelde gedeeld door leeftijdsgroep")
Cyclus 1: Cumulatieve medicatiestop per cyclus	6,09%	CAPACITY trials & Cox proportional hazards model
Cyclus 2: Cumulatieve medicatiestop per cyclus	11,59%	
Cyclus 3: Cumulatieve medicatiestop per cyclus	17,88%	
Cyclus 4: Cumulatieve medicatiestop per cyclus	22,18%	CAPACITY + RECAP trials
Cyclus 1: kosten voor PFD behandeling	€11.321	$AC*(7.65/9)*(24/52)*(1-6.09\%)$
Cyclus 2: kosten voor PFD behandeling	€10.658	$AC*(7.65/9)*(24/52)*(1-11.59\%)$
Cyclus 3: kosten voor PFD behandeling	€9.900	$AC*(7.65/9)*(24/52)*(1-17.88\%)$
Cyclus 4+: kosten voor PFD behandeling	€7.303	$AC*(7.65/9)*(24/52)*(1-39.42\%)$

35 Tabel 3b Kosten van ziekenhuisopnames voor pirfenidon en placebo armen.

Parameter	pirfenidon	placebo	Eenheidskosten	Bron
-----------	------------	---------	----------------	------

Gemiddelde aantal verblijfsdagen in ziekenhuis voor 95% van de patiënten	8,48	16,27		Medische experts, Handleiding voor kostenonderzoek CVZ, 2010 ⁷
Gemiddeld aantal reguliere verblijfsdagen in ziekenhuis	7,76	15,57	€494,87	Medische experts, Handleiding voor kostenonderzoek CVZ, 2010
Gemiddeld aantal dagen op de intensive care voor 5% van de patiënten	14	14		Medische experts, Handleiding voor kostenonderzoek CVZ, 2010
Gemiddeld aantal dagen op de intensive care	0,7	0,7	€2.363,89	Medische experts, Handleiding voor kostenonderzoek CVZ, 2010

Tabel 3c Kosten voor monitoring, zuurstof en zorggebruik

Parameter	kosten per eenheid	zorggebruik eerste 24 weken	zorggebruik > 24 weken	Bron
Longfunctie Test	€17,91	2	2	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B511 (spirografische longfunctie bepaling)
Leverfunctie Test	€3,52	4,5	4,5	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B202 (ALAT, ASAT bepaling)
6MWT	€17,91	1	1	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B511 (ECG, Holter, inspanningsonderzoek)
Bloedgassen	€6,25	0,5	0,5	DBC Zorgproducten Tariefapplicatie Code: 072414 (Bloedgassen: pH, pCO ₂ , pO ₂ en/of standaardbicarbonaat van het arteriële bloed)
Bloedtesten	€1,76	2	2	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B202 (Differentiële telling)
Echografie van het hart en/of thorax	€51,35	0,75	0,75	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B109 (Echografie van het hart en/of thorax)
ECG	€17,91	0,5	0,5	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B511 (ECG, Holter, inspanningsonderzoek)
Echografie van het hart of thorax	€77,74	0,5	0,5	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B510 (Echografie van het hart en/of thorax). Declaratiecode: 85070
Zuurstof	€907,44	5%	5%	GIP database 2010, Code 110 Zuurstofapparaten met toebehoren
Huisarts-consult	€30,32	1	1	Gewogen gemiddelde. Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010
Consult medisch specialist	€77,97	2	2	BR/CU-2065 NZa beleidsregel Medisch specialistische behandeling en tarieven 2012. NZa code: B511 (spirografische longfunctie bepaling)

Table 3d "End of life" kosten voor IPF-gerelateerd overlijden

Directe "End of Life" EOL Kosten	Kosten per eenheid	zorg-gebruik	Bron
Residentie in verpleegtehuis	€7.731,65	1 maand	Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010, 1 maand op basis van expert opinie.
Maatschappelijk werk	€70,39	4x-	Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010
Thuiszorg	€9.09606	6 maanden	Uitgaand van 6 maanden thuiszorg obv expert opinie, 10 uur per week: totaal 240 uur. €35,00 per uur; Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010
Zuurstoftoediening volgens GIP database	€907,44	1x	GIP database 2010, Code 110 Zuurstofapparaten met toebehoren 100%; 85% thuis, 15% in ziekenhuis
Ambulancerit	€283,71	1x	Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010
Visite thuis door huisarts	€46,56	-4x	Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010

Table 3e Productiviteitsverliezen.

Indirecte kosten	kosten per eenheid	Jaarlijks zorg-gebruik	Bron
Productiviteitsverlies per patient	€5.141	1	Handleiding voor Kostenonderzoek, CVZ 2010. De aanvrager gaat er van uit dat alleen mannen werken en dat 70% van de patiënten man is. Verder dat de FTE 60% is, en dit bij 1540 uur per jaar leidt tot 23 weken vervangingsduur. Dit zou leiden tot een productiviteitsverlies van 286 uur, en totale kosten van €5.141 productiviteitsverlies voor de patiënt (dit is meegenomen bij de IPF-gerelateerde kosten voor het levenseinde).

Discussie: Hieronder gaat de WAR in op de door de aanvrager geleverde punten over kosten.

5

De gebruikte kostengegevens zijn deels afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen, maar lijken onvoldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie. Zo is er onduidelijkheid omtrent de medicatiekosten, het verschil in kosten voor ziekenhuisopname tussen de twee behandelarmen.⁷

10

De verschillen in ziekenhuisverblijfsduur tussen de twee behandelarmen zou uit de studie naar voren zijn gekomen, maar dit staat niet in de publicatie genoemd. Deze is daarom niet na te gaan. De duur van ziekenhuisverblijf van 16,27 dagen voor de placebo-arm is wel bevestigd in een verslag van Nederlandse experts. Maar dat deze duur voor pirfenidon patiënten 8,46 dagen is niet onderbouwd. Dit geeft een onterecht voordeel aan de pirfenidon arm.

15

Ziekenhuisopnames zijn benaderd door het gebruik van regressieanalyses, maar de validatie ontbreekt. Verder is de hospitalisatie gebaseerd op niet-gepubliceerde waarnemingen in de CAPACITY studie, en zijn deze onvoldoende na te gaan.

20

Niet-medische directe kosten als mantelzorg zijn niet genoemd. Indien de hoeveelheid mantelzorg is bepaald in een klinische studie of door middel van een (zelf)rapportage dan kan deze wel meegenomen worden. De vervangingskosten voor mantelzorgers worden dan berekend op basis van een nog voor inflatie te corrigeren prijs van €12,5 per uur in plaats van €34,15.

25

Wat betreft de niet-medische indirecte kosten is onduidelijk waarom vrouwen hier niet worden meegenomen. Aangezien de pirfenidon arm meer vrouwelijke patiënten bevatte dan de placebo-arm, geeft dit een onterecht voordeel voor de pirfenidon-arm. Gezien de gemiddelde leeftijd neemt slechts de helft van de patiënten deel aan het arbeidsproces. Verder lijkt het niet terecht om deze kosten pas bij het levenseinde mee te nemen, omdat deze kosten naar alle waarschijnlijkheid eerder gemaakt worden.

Tot slot is het merkwaardig dat de IPF gerelateerde kosten verbonden met het levenseinde rond de 24.000 euro liggen en de kosten voor niet-IPF gerelateerd levenseinde op 0 gezet zijn. Met name omdat het IPF gerelateerde overlijden in de placebo arm hoger ligt dan in de pirfenidon arm. Wederom leidt dit tot artificieel gunstigere kosten voor pirfenidon dan voor de placebo arm.

5

Dus de kosten zijn onvoldoende betrouwbaar.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de onderbouwing van de effectiviteit, de utiliteiten en de gehanteerde kosten.

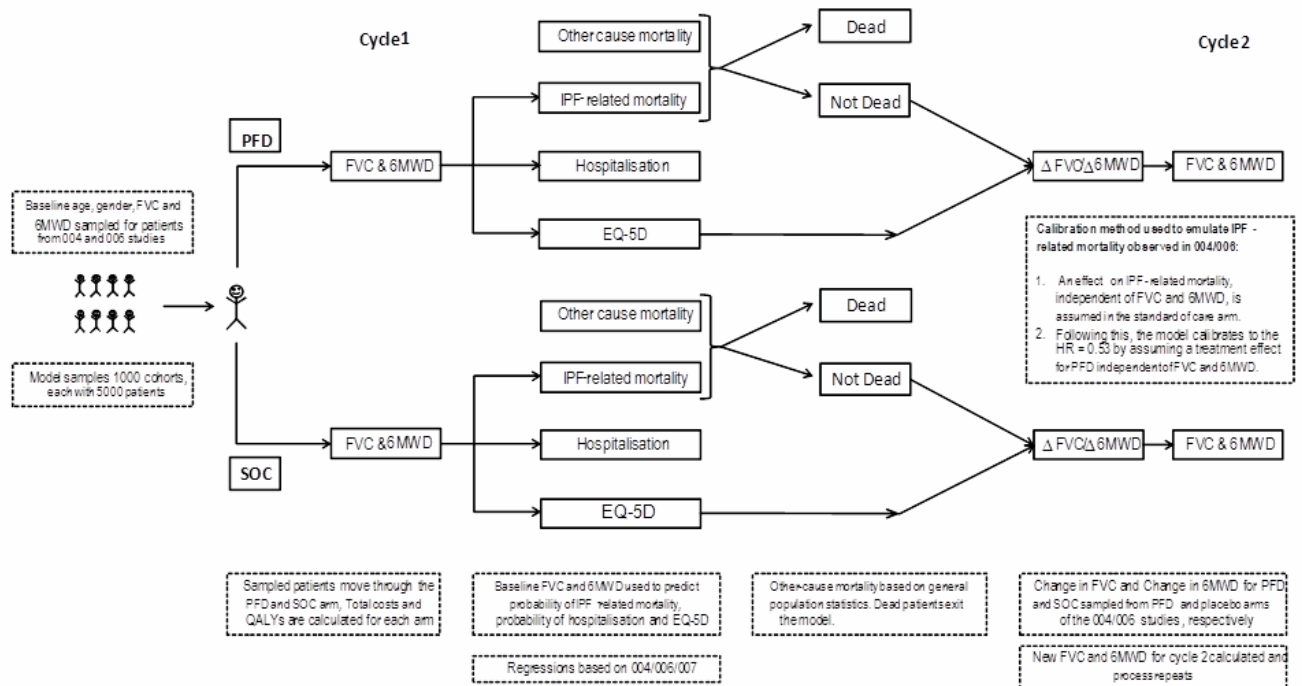
10 **Methodie modellering**

Beschrijving: De aanvrager geeft aan gebruik te hebben gemaakt van een microsimulatiemodel in Excel 2003 om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen. De uitgangswaarden per patiënt waren: geslacht, leeftijd, FVC, 6MWD, en SCRQ scores

Modelstructuur

15 In figuur 3 is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 3 Modelstructuur van het microsimulatie model voor pirfenidon bij IPF.



20 **Gezondheidstoestanden**
Volgens de aanvrager zijn de volgende 6 gezondheidstoestanden gemodelleerd:

- in leven en gehospitaliseerd/ in leven en niet gehospitaliseerd
- dood door aan IPF gerelateerde oorzaken en gehospitaliseerd/ dood door aan IPF gerelateerde oorzaken en niet gehospitaliseerd
- dood door andere oorzaken gehospitaliseerd/ dood door andere oorzaken en niet gehospitaliseerd

25 **Effect parameters**

- QALYS (SGRQ)
- Mortaliteit (IPF gerelateerd en niet-IPF gerelateerd)
- Hospitalisaties

30 **Cyclusduur**
24 weken.

35 **Grootte van het cohort**

692 patiënten per cohort, en 1.000 onafhankelijke cohorten werden gesimuleerd om de precieze te verhogen.

Moment van toegang

5 Het moment dat de patiënten starten met deelname in de PIPF-004 en PIPF-006 studies.

Validatie van het model

De aanvrager beschrijft dat gekalibreerd is om de mortaliteitsgegevens in het model overeen te laten komen met mortaliteitsgegevens in klinische studies.

10 *Tabel 4 Overzicht van gedane aannames*

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Dood is geassocieerd met end-of-life kosten die het volgende omvatten: Verhoogd zuurstofgebruik, monitoring, thuiszorg, en hospitalisering gebaseerd op de kosten in het laatste levensjaar.2. Voor gezondheidstoestanden waarin ziekenhuisopnames optreden, zijn de ziekenhuiskosten gebaseerd op de duur van het verblijf dat gedurende de CAPACITY studies werd waargenomen.3. Behandel- en zuurstof/monitor kosten per behandelarm zijn van toepassing op alle gezondheidstoestanden waarin behandeling wordt toegepast4. De voorspelling van de kwaliteit van leven zoals bepaald met behulp van de SGRQ vragenlijst op basis van FVC en 6MWD per cyclus van 24-weeken, is onafhankelijk van de gezondheidstoestand.5. Het behandel-effect van de eerste 72 weken en de daaruit volgende Hazard Ratio (HR) is toegepast over een levenslange tijdshorizon. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Discussie: De aanvrager spreekt over een microsimulatiemodel, waarbij het model gebaseerd lijkt te zijn op regressie analyses met de uitkomsten op FVC en 6MWD uit de CAPACITY studies 4 en 6 als input. Het is onvoldoende na te gaan of de coëfficiënten van de regressieanalyses valide zijn.

15 Zo ontbreken scatterplots van de FVC en 6MWD afgezet tegen sterfte, waarmee kan worden nagegaan of er inderdaad een lineair verband is tussen deze variabelen. Bovendien is onvoldoende onderbouwd hoe veranderingen in FVC en 6MWD worden geëxtrapoleerd buiten de follow-up periode van de trial.. Aangezien de regressieanalyses onvoldoende betrouwbaar zijn, zijn ook de resultaten van het model onvoldoende betrouwbaar. De calibratie van het model kan niet worden

20 Tot slot is onduidelijk waarom het model met jaarlijkse kosten werkt, terwijl het in cycli van 24 weken georganiseerd is.

Conclusie: De WAR kan zich vooralsnog niet vinden in de in de methode van modellering, omdat deze onvoldoende transparant is (de waarden voor utiliteiten zijn immers niet gegeven) en omdat de effectiviteit uit klinische studies onvoldoende benaderd wordt door de regressieanalyses.

25

Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyses wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

30

Deterministische univariate gevoeligheidsanalyse

Volgens de aanvrager is in univariate gevoeligheidsanalyses de invloed van de volgende parameters onderzocht:

35

1. Geen discontering
2. Therapietrouw
3. Medicatiestop gehalten
4. "End of life" kosten
5. Utiliteitswaarden

40

6. Overleving

7. Tijdshorizon

5 In de deterministische gevoeligheidsanalyse zijn deze parameters van de base case gevarieerd met +/- 20% (behalve disconteringsgehalte voor kosten en effecten, het aantal capsules per dag en overleving). De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd met 692 patiënten per cohort voor 1,000 cohorten.

Probabilistische gevoeligheidsanalyse

10 Tabel 6 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

- Kosten voor ziekenhuisopnames
- Kosten voor monitoren en zuurstof
- "End of life" kosten
- Therapietrouw
- 15 • Calibration factoren voor IPF-gerelateerde mortaliteit
- IPF-gerelateerde mortaliteits regressie coëfficiënten
- Regressie coëfficiënten voor ziekenhuisopname
- Regressie coëfficiënten voor de utiliteitsbepaling

20 De aanvrager geeft aan dat de waarden zijn gevarieerd met de standard error, behalve als deze niet voorhanden was dan werd 20% van de gemiddelde waarde toegepast.

Scenario analyse

- 25 Er zijn de volgende scenario analyses uitgevoerd:
- de mapping benadering voor utiliteiten in plaats van de regressiebenadering zoals in de base case was toegepast.
 - calibratiefactoren voor algehele mortaliteit
 - geen discontering voor kosten en effecten
 - het meenemen van long transplantatie
- 30

Discussie: De waarden voor ziekenhuisopnames in tabel 6 verschillen van de waarden in tabel 4b.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyse.

Uitkomsten

Effecten

- 5 In het model van de aanvrager worden de effecten gepresenteerd in de vorm van gewonnen levensjaren en QALY's van de twee behandelarmen (zie tabel 5). Toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg leidt tot 1,7 extra levensjaren en 1,2 extra QALY's in vergelijking met placebotoevoeging aan beste ondersteunende zorg.

Tabel 5 Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een analyseperiode van 20 jaar.

	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
Pirfenidon + beste ondersteunende zorg	4,6	6,2	5,0	Niet gegeven
Placebo + beste ondersteunende zorg	3,4	4,6	3,6	Niet gegeven
Incrementeel	1,2	1,7*	1,4	Niet gegeven

* het verschil tussen de 2 behandelstrategieën werd bepaald op niet-afgeronde getallen.

Kosten

- 10 Tabel 6 beschrijft de totale en incrementele kosten van de inzet van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat pirfenidon toevoeging aan beste ondersteunende zorg leidt tot € 98.849 meer kosten dan placebotoevoeging aan beste ondersteunende zorg over een periode van 60 jaar (zie tabel 6).

- 15 *Tabel 6 Gemiddelde totale kosten per patiënt in 2012, uitgedrukt in Euro's voor een analyseperiode van 20 jaar.*

	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
Pirfenidon + beste ondersteunende zorg	€ 136.958	€ 161.765
Placebo + beste ondersteunende zorg	€ 35.348	€ 38.655
Incrementeel	€ 101.610	€ 123.109

Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (ICER)

De aanvrager rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €62.745 per LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio van € 84.077 per QALY voor de inzet van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg (zie tabel 7).

- 20 *Tabel 7 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's van pirfenidon toevoeging aan beste ondersteunende zorg t.o.v. placebo toevoeging aan beste ondersteunende zorg*

ICER	disconteringsvoet kosten 4% / effecten 1,5%	disconteringsvoet kosten 0% / effecten 0%
pirfenidon + beste ondersteunende zorg vs placebo + beste ondersteunende zorg	€ 62.745/LYG	niet gegeven
pirfenidon + beste ondersteunende zorg vs placebo + beste ondersteunende zorg	€ 84.077/QALY	€90.322/QALY

Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 8 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. De volgende parameters lijken van sterke invloed op de definitieve resultaten:

- 5
- De waarden voor de utiliteit
 - De calibratie van de overlevingsfactoren.

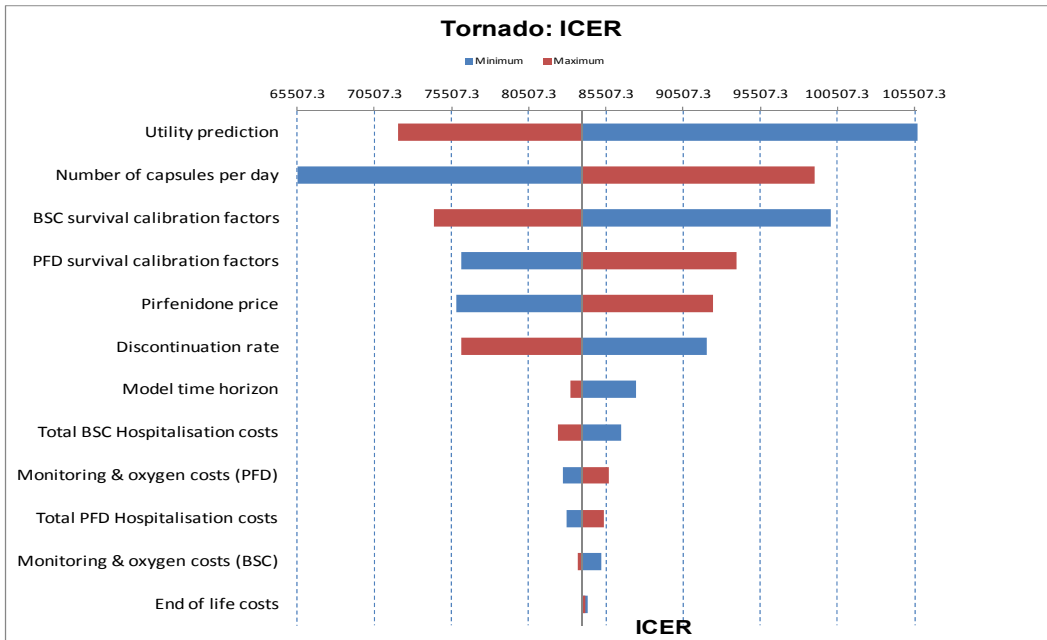
Tabel 8 Resultaten van de univariate, deterministische gevoeligheidsanalyses.

No	Parameter	Base case	Minimum	Maximum	Base case ICER	Minimum ICER	Maximum ICER
1	Prijs voor pirfenidon ($\pm 10\%$)	€ 30.715	€ 27.643	€ 33.786	€ 83,958	€ 75.776	€ 92.433
2	Aantal capsules per dag	7,65	6,00	9,00		€ 65.507	€ 98.991
3	Discontinuering (cyclus 1)	6,09%	4,87%	7,31%		€ 92.045	€ 76.162
	Discontinuering (cyclus 2)	11,59%	9,27%	13,91%			
	Discontinuering (cyclus 3)	17,88%	14,30%	21,46%			
	Discontinuering (cyclus 4)	22,19%	17,75%	26,63%			
	Discontinuering (cyclus 5)	26,50%	21,20%	31,80%			
	Discontinuering (cyclus 6)	30,80%	24,64%	36,97%			
	Discontinuering (cyclus 7)	35,11%	28,09%	42,13%			
	Discontinuering (cyclus 8+)	39,42%	31,54%	47,30%			
4	Kosten voor zuurstof & monitoring (pirfenidon)	€ 486	€ 389	€ 583		€ 82.727	€ 85.710
5	Monitoring & oxygen costs (BSC)	€ 480	€ 384	€ 576		€ 85.222	€ 83.690
6	Total PFD Hospitalisation costs	€ 5.505	€ 4.404	€ 6.606	€ 82.941	€ 85.341	
7	Total BSC Hospitalisation costs	€ 9.360	€ 7.488	€ 11.232	€ 86.488	€ 82.413	
8	End of life costs	€ 23.628	€ 18.903	€ 28.354	€ 84.352	€ 84.179	
9	PFD survival calibration factors	0,88	0,71	1,06	€ 76.135	€ 93.961	
10	BSC survival calibration factors	1,56	1,25	1,87	€ 100.084	€ 74.352	
11	Utility prediction	$U = \beta_1 + \beta_2 * \text{Ln}(6\text{MWD}) + \beta_3 * \text{Gender}$	$U^*(1-0,2)$	$U^*(1+0,2)$	€ 105.674	€ 72.060	
12	Model time horizon	43	34,40	51,60	€ 87.488	€ 83.165	

Tabel 9. Scenario analyses

Structurele onzekerheids analyse	Pirfenidon		Best Supportive Care		Incremental		
	Totale Kosten (€)	Totale QALYs	Totale Kosten (€)	Totale QALYs	Incrementele Cost (€)	Incrementele QALYs	ICER (€)
Base Case	136.958	4,627	35.348	3,419	101.610	1,209	84.077
SGRQ → EQ-5D mapping approach	136.840	4,813	35.353	3,532	101.487	1,282	79.179
Calibratie van algehele mortaliteit	143.013	4,877	36.971	3,661	106.043	1,216	87.193
Disconteringsvoet 0% voor kosten en effecten	161.765	4,986	38.655	3,623	123.109	1,363	90.322
Longtransplantaties	145.340	4,792	42.534	3,544	102.807	1,238	83.065

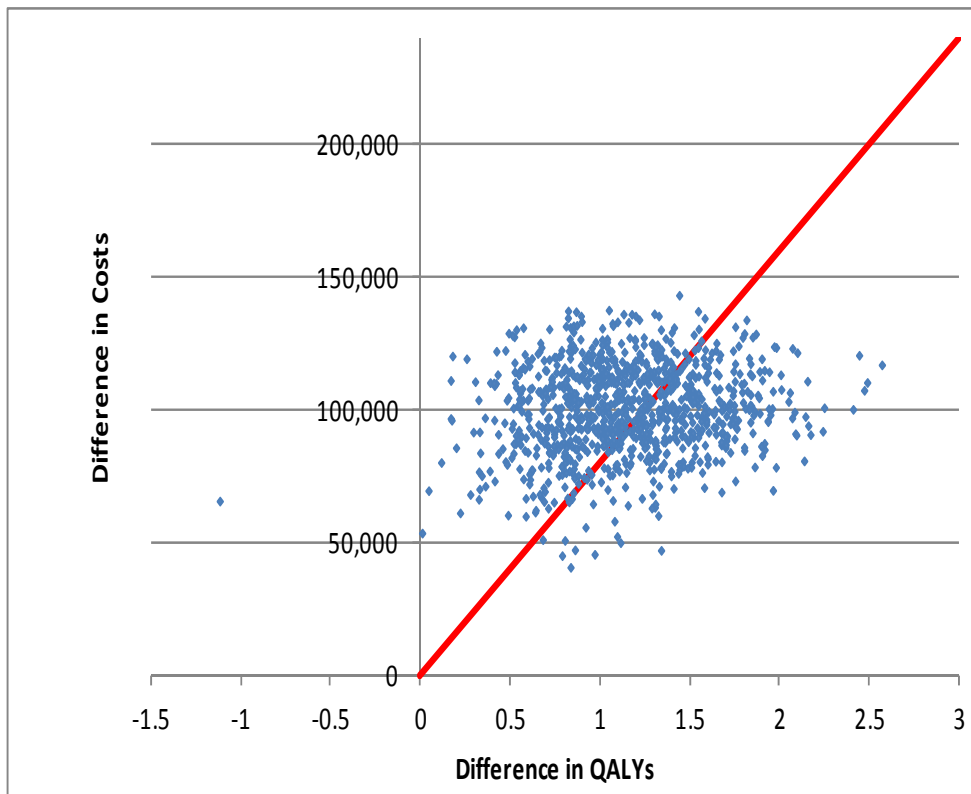
Figuur 4 Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse



5 In figuur 5a staat de scatterplot van de probabilistische gevoeligheidsanalyse (probabilistic sensitivity analysis, PSA) weergegeven. De scatterplot toont een realistische spreiding.

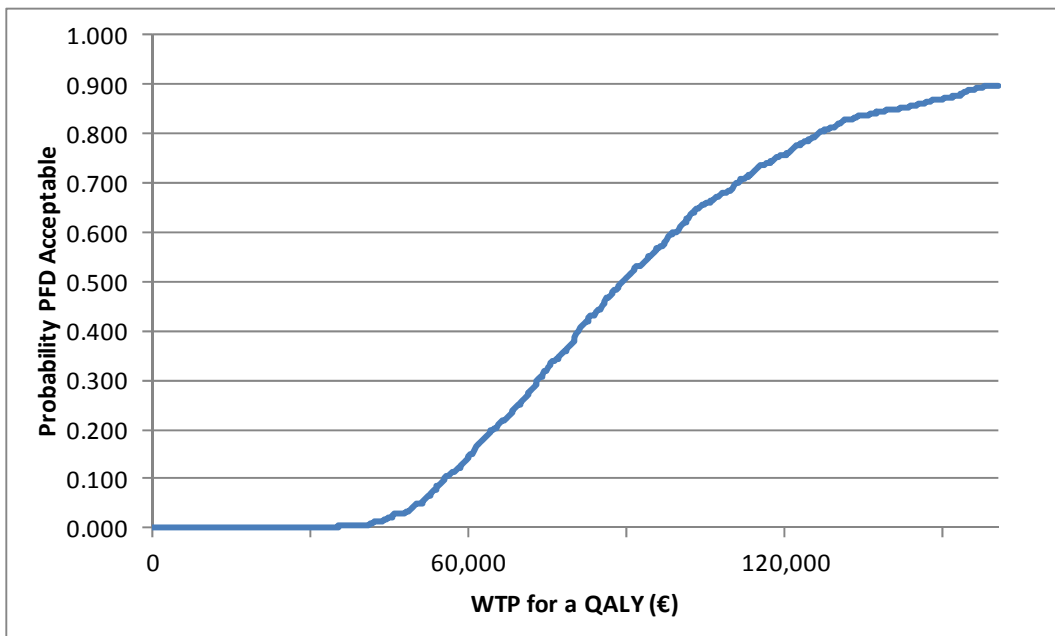
De door de aanvrager gepresenteerde cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) suggereert dat bij een drempelwaarde van €80.000 per QALY de kans dat pirfenidon kosten-effectief is, 39% is (zie figuur 5b).

Figuur 5a Incrementele kosten en effecten van pirfenidon ten opzichte van beste ondersteunende zorg: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van 692 patiënten.



5

Figuur 5b “Cost-effectiveness acceptability curve” (CEAC) van de vergelijking tussen pirfenidon vs beste ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties van 692 patiënten).



10

Discussie: Het is de vraag of 1,7 LYG een betrouwbare schatting is van het effect van de toevoeging van pirfenidon aan de beste ondersteunende zorg ten opzichte van placebo toevoeging. De regressieanalyse voor overleving benadert de studieresultaten namelijk onvoldoende en de gemodelleerde overleving wordt met name bepaald door calibratiefactoren. Uit de univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat de calibratiefactoren een grote invloed op de ICER

15

hebben. Overige twijfels die de WAR heeft bij de benadering van de effectiviteit zijn een groter verschil in mortaliteit tussen de twee armen dan hetgeen in de studie is gevonden, en de aanname van de aanvrager dat de effectiviteit van pirfenidon die was gevonden gedurende de studie over de rest van de cycli tot het levenseinde worden toegepast. Aangezien de patiëntenpopulatie de milde vorm van de ziekte is naar verwachting de algehele overleving mediaan 5 jaar. De uit het model berekende LYG voor de placebo-arm valt lager uit en is 4,6 in plaats van 5 jaar. De overleving in de pirfenidon-arm is deels gebaseerd op resultaten uit de RECAP studie. Dit is een open-label, single-arm extensiestudie en daarom kunnen hier geen harde conclusies met betrekking tot de effectiviteit uit worden getrokken.

De incrementele kosten voor pirfenidon ten opzichte van de placebobehandeling lijken vooral te worden veroorzaakt door de prijs van pirfenidon (€30.000 per patiënt per jaar) aangezien de kosten voor bijwerkingen van pirfenidon niet zijn meegenomen, het merendeel van de gemaakte kosten in beide armen gelijk zijn, en de kosten voor de standaardbehandeling voor de LYG laag zijn (€ 35.348 voor 4,6 LYG).

Uit de univariate analyses lijkt naar voren te komen dat de tijdshorizon weinig impact heeft op de ICER, maar het toegepaste bereik was niet erg groot. Bij een tijdshorizon van 5 of 10 jaar is een fors slechtere ICER zichtbaar. De parameters "utiliteit", aantal capsules per dag, calibratiefactoren en medicatiestop blijken alle wel een grote impact op de ICER hebben. Dan is een goede onderbouwing van deze parameters van belang. De parameters utiliteit en calibratiefactoren zijn echter slecht onderbouwd. Verder is het opvallend dat de ICER verbetert bij medicatiestop. Dit wijst erop dat wel een mogelijke kosten vermindering bij medicatiestop is toegepast, maar niet de mogelijke vermindering in effectiviteit.

Een van de resultaten van de scenario analyse is dat de totale (incrementele) kosten gevoelig zijn voor de disconteringsvoet. Dit zou kunnen worden veroorzaakt doordat een groot aantal van de kosten als "end of life" kosten worden meegenomen in plaats van wanneer ze optreden. Dit resultaat benadrukt dat het van belang is om de "end of life" kosten te beperken tot de kosten die werkelijk bij het end of life optreden.

De WAR neemt kennis van de scenario analyse van de calibratie op basis van algehele mortaliteit, maar kan zich niet vinden in de berekening van deze calibratiefactoren waardoor de resultaten niet betrouwbaar zijn.

De PSA toont een redelijke spreiding, waardoor de resultaten redelijk robuust lijken. Echter, de WAR heeft twijfels over de betrouwbaarheid van de bepaalde effectiviteit, de utiliteiten en de onderbouwing en het meenemen van de kosten. De uitkomst van de PSA is daarom minder relevant.

Conclusie: De incrementele kosteneffectiviteit van de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg vergeleken met de toevoeging van placebo aan beste ondersteunende zorg bij patiënten met IPF ligt volgens de aanvrager rond €62.745 per LYG en €84.077 per QALY. De ICER is sterk afhankelijk van de hoogte van de geneesmiddelenkosten, de overleving, en de gehanteerde utiliteiten. De gegevens zijn echter onvoldoende onderbouwd om tot een betrouwbare schatting van de ICER te komen.

Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met pirfenidon een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van patiënten met lichte tot matige idiopatische pulmonale fibrose (IPF).

De CG concludeert dat de doelmatigheid van pirfenidon bij de behandeling van patiënten met lichte tot matige idiopatische pulmonale fibrose (IPF) onvoldoende onderbouwd is. De WAR heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse.

- De effecten, utiliteiten en kosten zijn onvoldoende onderbouwd. Deze lijken sterk ten gunste van pirfenidon te zijn voorgesteld waardoor de incrementele klinische effecten en utiliteiten van pirfenidon ten opzichte van placebo zijn overschat en de incrementele kosten zijn onderschat.
- De regressieanalyses benaderen de effectiviteitsgegevens onvoldoende. Daarom heeft de aanvrager calibratiefactoren toegepast. Echter, het merendeel van het verschil in overleving wordt veroorzaakt door deze calibratiefactoren en niet door de regressieanalyse zelf.

- De calibratiefactoren en het regressiemodel worden eveneens constant verondersteld voor de hele tijdshorizon. Deze beide veronderstellingen worden onvoldoende beargumenteerd en leiden tot survivalcurves voor beide armen die uiteenlopen. Dit lijkt de behandeling met pirfenidon ten onrechte te bevorderen.
- De modelanalyses komen in de buurt van de studiegegevens, maar laten een iets groter verschil zien in mortaliteitscijfers ten gunste van de pirfenidonbehandeling.
- Het verschil in utiliteiten tussen ernstig zieke patiënten en minder ernstig zieke patiënten is onvoldoende onderbouwd.
- Wat betreft de kosten is de medicatiestop onvoldoende onderbouwd, dienen de productiviteitsverliezen voor de partner niet te worden meegenomen, en is onvoldoende onderbouwd dat de placebo-arm een langere ligduur bij ziekenhuisopnames kent dan de pirfenidon arm.
- De bijwerkingen moeten ook in het model meegenomen worden, zowel als kosten als disutiliteiten.
- Het model is onvoldoende transparant met betrekking tot de gehanteerde utiliteiten en de timing van wanneer kosten worden meegenomen.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in haar vergadering van 24 juni 2013.

Literatuur

- ¹ Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) pirfenidon (Esbriet®) EMA, London 14/01/2013.
- ² Prevalence of rare diseases. www.orphanet.nl. mei 2012.
- ³ King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011;378:1949-61.
- ⁴ Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. Chest. 2011; 140-221-9.
- ⁵ European public assessment report (EPAR) Esbriet, 2011.
- ⁶ Hakkaart- van Roijen L, S.S. Tan, C.A.M. Bouwmans Handleiding voor Kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. IMTA/CVZ 2010;

Kostenconsequentieraming van opname van pirfenidon (Esbriet®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

- 5 In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als pirfenidon (Esbriet®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.
- 10 Pirfenidon (Esbriet®) heeft in 2004 de status weesgeneesmiddel gekregen voor de behandeling van IPF (EMA/COMP/198295/2004) en is geregistreerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose in volwassenen.¹ Voor deze indicatie bestaat er geen standaardbehandeling of eerstekeus behandeling met bewezen effectiviteit. Medicaties als immunosuppressiva, corticosteroïden en N-acetyl cysteine
- 15 worden vaak ingezet. De vergoeding voor deze laatste therapie is beëindigd in 2009. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat de toevoeging van pirfenidon aan beste ondersteunende zorg bij de behandeling van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

- De prevalentie van IPF wordt geschat op 16,7 op 100.000 inwoners in de Europese Unie. Deze berekening gaat ervan uit dat dezelfde schatting ook van toepassing is op
- 25 Nederland. Uitgaande van 16,8 miljoen inwoners zijn in Nederland ongeveer 2.800 patiënten gediagnosticeerd met IPF. De incidentie van het aantal patiënten met lichte tot matige IPF bij diagnose is bepaald op 66%.² Het percentage prevalentie patiënten met matige en lichte IPF zal gezien het snel progressieve verloop van de ziekte iets lager liggen dan het percentage voor de incidentie populatie. In deze berekening wordt
- 30 uitgegaan van 60%. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling wordt verder beperkt door contra-indicaties en het niet willen stoppen met roken, waardoor 85-90% uiteindelijk in aanmerking komt voor therapie.³ Dit brengt het totale aantal patiënten dat in Nederland in aanmerking komt op 1430-1514 ($=16.800.000 * (16,7/100.000) * 60% * 85-90%$). De aanvrager heeft een nog niet peer gereviewde studie
- 35 bijgevoegd, welke aanwijzingen geeft dat het werkelijke aantal patiënten in Nederland mogelijk lager ligt. Dit lijkt een nuttige toevoeging. Echter, de studie is uitgevoerd met behulp van DBC codes. Aangezien het gebruik van DBC codes pas in 2012 voor 70% van de behandelingen is vrijgegeven, is het mogelijk dat in eerdere jaren de kosten voor patiënten buiten de specifieke DBC code voor Idiopathische interstitiële pneumonie (IIP)
- 40 zijn gefinancierd. Er is onvoldoende zicht op deze financiering om in deze KCR van die getallen uit te gaan.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met idiopathische pulmonale fibrose dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met pirfenidon

	2012
prevalentie van IPF	2.800
% patiënten met lichte tot matige IPF	60%
	1.680
% patiënten met contra-indicaties of dat rookt	10-15%
	168-252
totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor pirfenidon in aanmerking komt	1428-1512

off-label gebruik

Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van off-label gebruik.

Substitutie en Marktpenetratie

- 50 De aanvrager heeft marktpenetratie gegevens aangeleverd voor Duitsland. Deze zijn 17.5%, 32.5% en 42.5% op het eind van respectievelijk het eerste, het tweede en het derde jaar na introductie. Een expert opinie van Nederlandse medisch specialisten was dat de Duitse cijfers voor marktpenetratie vrij hoog waren voor Nederland. De WAR gaat

niet in die mening mee en zal de marktpenetratiecijfers voor Duitsland als schatting voor Nederland hanteren.

Therapietrouw was vrij hoog gedurende de studie (89%) en wordt arbitrair op 100% gesteld, omdat medicatie doorgaans wel wordt afgehaald bij de apotheek en gedeclareerd ten laste van het farmaciebudget. Wel zal rekening worden gehouden met het aantal patiënten dat stopt met pirfenidonbehandeling (ongeveer 20%). Verder geeft de aanvrager aan dat patiënten gedurende het jaar met de behandeling zullen starten. Hier wordt ook rekening mee gehouden. Dit brengt het aantal patiënten in het eerste jaar op 10%, het 2e jaar op 25% en het derde jaar op 40%. Als 20% van de patiënten stopt in het jaar zijn de aantallen patiënten in jaar 1 8%, in het tweede jaar 20%, en in het derde jaar 32%

Dosering

Om de jaarlijkse kosten te bepalen, zijn de dosering en de AIP prijs nodig. De AIP prijs voor de startdosering (de eerste 14 dagen) is € 589,05 en de prijs voor de onderhoudsbehandeling (per 28 dagen) is € 2356,20 per verpakking. Dit brengt de kosten voor het eerste jaar op €30.042,- (€589,- + 12,5*€2.356,-) en voor de jaren hierna op €30.631,- (13*€2.356,-). Gemiddeld zijn de kosten €30.336 op jaarbasis.

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer pirfenidon aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie idiopathische pulmonale fibrose. In tabel 2 zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van pirfenidon aan het behandelarsenaal voor idiopathische pulmonale fibrose.

jaar	marktpenetratie	aantal patiënten	Totale kosten per jaar (in miljoenen)
2013	10%	114 tot 121	€ 3,5 tot € 3,7
2014	25%	286 tot 302	€ 8,7 tot € 9,2
2015	40%	457 tot 484	€ 13,9 tot € 14,7

4. Conclusies

Rekening houdend met het feit dat er momenteel geen adequate therapieën beschikbaar zijn voor idiopathische pulmonale fibrose, wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 40% voor het derde jaar. Opname op lijst 1B van het GVS van pirfenidon (Esbriet®) bij de indicatie idiopathische pulmonale fibrose zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer **14 miljoen Euro** voor 2015.

5. Referenties

1. Opinion on orphan designation pirfenidone, 24th May 2011 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006133.pdf), SmPC pirfenidone (Esbriet®) (http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf) a
2. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. Chest 2011; 140(1):221-229
3. Expert opinie, idiopathische long fibrose (IPF). Utrecht, 2012.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) vastgesteld in zijn vergadering van 24 juni 2013