



(20445), ESBRIET, Roche Pharma (Schweiz) AG
270 Hartkapseln à 267 mg Pirfenidon
Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. Januar 2016

1 Zulassung Swissmedic

Esbriet wurde von Swissmedic per 17. September 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Esbriet ist zur Behandlung von idiopathischer pulmonalen Fibrose (IPF) bei Erwachsenen indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie Nr. 1: ASCEND Studie (PIPF-016): King, T.E. et al., 2014. A Phase III Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370(22):2083-92.

In der randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erlitten nach 52 Wochen 16.5% der Patienten unter 2403 mg Esbriet pro Tag eine Reduktion der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $\geq 10\%$ oder den Tod, verglichen mit 31.8% der Patienten in der Placebo-Gruppe (ANCOVA rank Test $p < 0.0001$). Darüber hinaus wiesen 22.7% der Patienten unter Esbriet gegenüber dem Ausgangswert gar keine Reduktion der FVC versus 9.7% Patienten unter Placebo auf. Eine Reduktion von ≥ 50 Meter in der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) oder Tod wurde bei 25.9% Patienten im Esbriet-Arm und bei 35.7% im Placebo-Arm beobachtet (ANCOVA rank Test $p = 0.0360$). Das Risiko einer Krankheitsprogression (FVC von $\geq 10\%$ oder eine Reduktion der 6MWD von ≥ 50 m) oder Tod wurde verglichen mit Placebo um 43% gesenkt ($p = 0.0001$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte bezüglich Dyspnoe (Fragebogen UCSD SOBQ) nicht ausgemacht werden.

Studie Nr. 2&3: CAPACITY Studien (PIPF-004 und PIPF-006): Noble, P.W. et al. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377(9779):1760-9.

In der Studie PIPF-004 reduzierte Esbriet in der Tagesdosierung von 2403 mg den durchschnittlichen prozentualen Rückgang der prognostizierten FVC um 8.0% im Vergleich zum Placebo mit 12.4%. Mit der tieferen Dosis von 1197 mg pro Tag lag der Rückgang zwischen dem unter der höheren Dosis und dem unter Placebo. In der Studie PIPF-006 konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die prognostizierte Änderung der FVC zwischen dem Esbriet -Arm und dem Placebo-Arm gemessen werden. In der gepoolten Analyse zu PIPF-004 und -006 reduzierte sich die prognostizierte FVC unter Esbriet um 8.5% und in der Placebo-Gruppe um 11.0% ($p = 0.005$). Esbriet verlängerte das Progressions- und Sterberisiko (PFS) in der Studie PIPF-004 im Gegensatz zur Studie PIPF-006 statistisch signifikant. Die gepoolte Auswertung zeigte ein verlängertes PFS im Vergleich zu Placebo (HR 0.74 $p = 0.025$). Die Resultate bezüglich 6MWD zugunsten der Esbriet-Gruppe erreichten lediglich in der Studie PIPF-006 statistische Signifikanz. In der gepoolten Population lag die Differenz bei 31% (absolute Differenz 24 m, p -Wert 0.0009).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich prognostizierter Kohlenmonoxyd-Diffusionskapazität (DLCO), Dyspnoe, schlechteste periphere Sauerstoffsättigung

(SpO₂) während des 6 Minuten-Gehtests, Zeit bis zur Verschlechterung der IPF oder Fibrose diagnostiziert mittels hochauflösender Computertomographie (HRCT, nur in PIPF-006) festgestellt werden.

In einer prä-spezifizierten Analyse der gepoolten Daten aus der ASCEND Studie und den beiden CAPACITY Studien, unter Berücksichtigung der CAPACITY Mortalitätsdaten bis zu Woche 52, wurde eine statistisch signifikante Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos errechnet (3.5% vs. 6.7%, HR=0.52, p=0.01). Zusätzlich wurde eine Risikoreduktion um 68% für die IPF assoziierte Mortalität zugunsten von Esbriet (HR=0.35, p=0.006) aufgezeigt. Diese Resultate werden durch eine Analyse zur treatment-emergent Gesamtmortalität, deren Resultate anlässlich des Kongresses 2015 der European Respiratory Society (ERS) vorgestellt worden sind, sowie einer rechnerisch ermittelten Abschätzung der Zeit bis zur Krankheitsprogression, präsentiert an der Jahreskonferenz 2015 der American Thoracic Society (ATS), gestützt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit von Esbriet ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zu Placebo auftraten, waren gastrointestinal (z.B. Übelkeit und Dyspepsie) und Haut-assoziiert (z.B. Rash, Photosensitivität). Diese unerwünschten Wirkungen waren in der Regel mild bis moderat, kontrollierbar, reversibel und führten nur in seltenen Fällen zu einem Therapieabbruch.

Bei Patienten unter Behandlung mit Esbriet wurden Erhöhungen der ALT- und AST-Werte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (>3x ULN) beobachtet. In seltenen Fällen war damit ein gleichzeitiger Anstieg des Bilirubins verbunden. Leberfunktionstests sollten gemäss Fachinformation vor Beginn der Behandlung und anschliessend periodisch durchgeführt werden. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert oder die Therapie mit Esbriet unterbrochen werden und der Patient engmaschig überwacht werden.

Die Einnahme von Esbriet erwies sich gemäss Langzeitdaten über mehr als 7 Jahre im Allgemeinen als sicher und gut verträglich. Bei der Beurteilung des BAG lagen Sicherheitsdaten über 20'368 Patientenjahre vor.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Esbriet beträgt drei Kapseln à 267 mg dreimal täglich (Gesamtdosis 2403 mg/Tag). Die Dosis wird über einen Zeitraum von 14 Tagen auftitriert. Esbriet soll unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um ein mögliches Auftreten von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren.

Esbriet ist in einer Packungsgrösse von 270 Hartkapseln verfügbar, was einer Monatstherapie entspricht.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz ist derzeit neben Esbriet lediglich Ofev (Nintedanib) spezifisch für die medikamentöse Behandlung der IPF zugelassen.

Eine Lungentransplantation als erfolgversprechendste Behandlungsoption kommt nur bei Patienten in Frage, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung in der Lage sind, sich einer grossen Operation zu unterziehen.

Esbriet scheint die Progression zu verlangsamen und das Mortalitätsrisiko zu senken. Esbriet genießt in der Schweiz Orphan Drug Status.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis

und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Diagnosestellung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) gemäss internationalen Empfehlungen (ATS/ERS) durch spezialisierte Zentren für IPF bzw. durch entsprechend qualifizierte Fachärzte für Pneumologie. Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes im Rahmen der erstmaligen Indikationsstellung.“
- aufgrund des Preisvergleiches mit Ofev auf der Grundlage der Kurkosten von Fr. 3076.47 (FAP) pro Monat,
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

Esbriet 267 mg	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
270 Hartkapseln	Fr. 2902.14	Fr. 3220.70