

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pirfenidon (Esbriet[®])

InterMune Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Pirfenidon (Esbriet®) in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (im Jahresverlauf nach Launch).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16 entspricht Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (im Jahresverlauf nach Launch)	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen in Modul 1 vorhanden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehstrecken-Test)
6MWD	6-Minute-Walk-Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (der WHO)
ATS / ERS	American Thoracic Society/European Respiratory Society (Amerikanische Thoraxgesellschaft/Europäische respiratorische Gesellschaft)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse)
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report (öffentlicher europäischer Beurteilungsbericht)
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
HR-CT	High Resolution (Hochauflösende) Computertomographie
IIP	Idiopathische Interstitielle Pneumonie
IL-1 β	Interleukin-1-beta
IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
KH-Tage	Krankenhaustage
Ltd.	Limited (haftungsbeschränkt)
PDGF	Platelet-derived growth factor (Plättchenwachstumsfaktor)
p	probability-Value (Signifikanzwert)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
RCT	Randomised Clinical Trials (Randomisierte klinische Studien)
SGB	Sozialgesetzbuch
Sog.	So genannt
TGF- β	transformierender Wachstumsfaktor-beta
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
u.a.	unter anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UAW	Unerwünschte Arzneimittel Wirkungen
UIP	Usual interstitial pneumonia (gewöhnliche interstitielle Pneumonie)
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
VerfO	Verfahrensordnung
VO	Verordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	InterMune Deutschland GmbH
Anschrift:	Rosenstraße 2, 10178 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


Name:	Dr. med. Markus Leyck Dieken
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	Rosenstraße 2, 10178 Berlin
Telefon:	+ 49-30-467 240 533
Fax:	+49-30-467 240 539
E-Mail:	MDieken@InterMune.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	InterMune Europe Ltd.
Anschrift:	Wellesley House, Duke of Wellington Avenue, Royal Arsenal, London, SE18 6SS, UK

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pirfenidon
Markenname:	Esbriet [®]
ATC-Code:	L04AX05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Wirkmechanismus Pirfenidon

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet.

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) als chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung steht unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1-beta (IL-1 β). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) (EPAR Produktinformation, S. 7 ff).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Esbriet [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).	28.02.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	leichte bis mittelschwere IPF	keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorhanden

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Esbriet[®] ist das einzige zugelassene Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF).

Mit Hilfe einer systematischen Suche wurden Behandlungsmöglichkeiten identifiziert, deren Zulassungsstatus und Evidenzlage gemäß §6 (3) geprüft. Einzig Prednisolon hat als Wirkstoff eine Zulassung in der Indikation ‚Lungenfibrose‘ gefunden, die aus dem Jahre 1994 stammt und die aktuelle Definition zur Charakterisierung der IPF nicht widerspiegelt. Die Überprüfung der Zweckmäßigkeit ergibt, dass nach §6(3) Nr. 4 der AM-NutzenV Prednisolon wegen fehlender Evidenz und negativer Guideline-Empfehlungen als Vergleichstherapie ausgeschlossen werden muss. Der Einsatz von Prednisolon widerspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und muss als unzweckmäßig bewertet werden.

Die Analyse der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen stellt fest, dass die Lungentransplantation aufgrund von begrenzt verfügbaren Lungentransplantaten und unklarer Evidenzlage, die Langzeitsauerstofftherapie und die pulmonale Rehabilitation als palliative Begleittherapien aufgrund unklarer Evidenzlage und unzureichender Verfügbarkeit als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen werden müssen. (ATS 2011).

Pirfenidon (Esbriet®) ist der einzige Wirkstoff, der spezifisch für die Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose zugelassen und für die Behandlung zweckmäßig ist. Weder bei den medikamentösen noch bei den nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der leichten bis mittelschweren IPF konnte eine zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß §6 (3) AM-NutzenV identifiziert werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei Esbriet[®] handelt es sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF), eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments (VO (EG) 141/2000). §12 Verfo (Verfahrensordnung des G-BA, 12.02.2011) regelt die besonderen Anforderungen an das Dossier nach §35a SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan drugs) und beinhaltet, dass der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt (gilt); Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo (Verfahrensordnung des G-BA, 12.02.2011) müssen nicht vorgelegt werden. Daher entfällt hier die Beschreibung des Nutzens und Zusatznutzens und wird integriert in die detaillierte Beschreibung zum Ausmaß des Zusatznutzens in Modul 4 dieses Dossiers (4.4.4.).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	leichte bis mittelschwere IPF	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Eine Behandlung mit Pirfenidon stellt für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF einen **beträchtlichen** Zusatznutzen dar. Dies gilt für das gesamte Patientenkollektiv der leicht bis mittelschwer an IPF erkrankten Patienten im Rahmen der Zulassung. Da gemäß der Kriterienliste der AM-NutzenV §6 (3) für dieses Orphan drug keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden kann, wird das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens gegenüber Placebo bestimmt, die auch in den Zulassungsstudien als Vergleichstherapie eingesetzt wurde.

Abschwächung schwerwiegender Symptome

Das Symptom Luftnot/Dyspnoe korreliert mit. Als Schlüsselsymptom nimmt Luftnot/Dyspnoe eine herausragende Bedeutung ein und korreliert mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität in mehreren Studien (ATS/ERS 2011 mit weiteren

Quellennachweisen). In Abwesenheit von validierten Operationalisierungen für Luftnot hat der Hersteller in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden die ‚Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent vom Sollwert‘ als primären Studienendpunkt definiert. Unter Behandlung mit Pirfenidon wurde der Lungenfunktionsparameter ‚Abnahme der erwarteten prozentualen FVC‘, signifikant vermindert. Die kategoriale Auswertung der FVC-Abnahme $\geq 10\%$ zeigte einen signifikanten Effekt der Behandlung mit Pirfenidon (n=345; 2403 mg/Tag, Abnahme bei 74 Patienten = 21%) versus der Behandlung mit Placebo (n=347; Abnahme bei 106 Patienten = 31%; p=0,003). (Noble et al. 2011)

Moderate Verlängerung der Lebensdauer

Im Pirfenidon-Studienprogramm von InterMune war in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden Mortalität wurde als wichtigster Sicherheitsparameter erhoben und ausgewertet. Eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer konnte anhand des Parameters ‚IPF-bezogene Todesfälle unter Behandlung‘ gezeigt werden: Die Hazard ratio ‚der IPF-bedingten Todesfälle unter Behandlung‘ (HR=0,48; p=0,030) zeigte einen Hinweis auf eine Verbesserung des Überlebens. Die Hazard Ratio ‚aller Todesfälle unter Behandlung‘ (HR=0,65; p=0,141) sowie aller Todesfälle (‚Gesamtüberleben‘: HR=0,77; p=0,315) zeigten konsistent die gleiche Tendenz, sind jedoch aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Signifikant ist die Verbesserung des ‚progressionsfreien Überlebens‘: Unter Behandlung mit Pirfenidon wird die Wahrscheinlichkeit auf ein progressionsfreies Überleben um 29% gegenüber der Placebo-Behandlung verbessert (HR=0,71; p=0,026).

Spürbare Linderung der Erkrankung

IPF-Patienten leiden u.a. unter Atemnot, geringer körperlicher Leistungsfähigkeit, Erstickungsgefühlen und Schlafstörungen. Als ein wichtiges anerkanntes Instrument zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit und ‚Alltagstauglichkeit‘ hat sich im Bereich der Pneumologie der 6-Minuten-Gehstrecken-Test (6MWT) als Standard etabliert (ATS 2002 und ATS/ERS 2011). Er wird als Maß sowohl für aktivitätsinduzierte Luftnot, als Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und auch als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt gewertet. Unter Berücksichtigung der klinisch vom Patienten als spürbarer Unterscheid erlebbaren Minimaldifferenz von 50 Meter Gehstrecke (MCID) zeigt sich in der kategorialen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung der gepoolten Daten ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Pirfenidon (n=339; 2403 mg/Tag, Abnahme bei 118 Patienten = 35%) versus Placebo (n=338, Abnahme bei 159 Patienten = 47%; p=0,001). Dies stellt für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF eine spürbare Linderung der sich ansonsten weiter verschlechternden Erkrankung dar.

Die in den Studien eingesetzten, nicht spezifisch für die idiopathische pulmonale Fibrose validierten Fragebögen zur Symptomatik und zur Lebensqualität zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Basierend auf einer neu publizierten spezifischen IPF-Version des SGRQ (SGRQ-I) Fragebogens (Yorke et al. 2010) wurden die Daten der Intermune-Zulassungsstudien Studien PIPF-004 und PIPF-006 post-hoc analysiert. Die Ergebnisse zeigen einen positiven Hinweis eines Effektes auf die Lebensqualität zugunsten von Pirfenidon (n=333; Abnahme bei 158 Patienten von ≥ 4 Skaleneinheiten oder Tod, 47%) versus Placebo (n=335; Abnahme bei 183 Patienten von ≥ 4 Skaleneinheiten oder Tod, 55%; p =0,0636). (Intermune 2011)

Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen

Eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen konnte anhand der Zulassungsstudien (PIPF-004/PIPF-006) tendenziell in Form vermiedener atemwegsbedingter Krankenhauseinweisungen und einer Verkürzung der Krankenhausaufenthalte dargestellt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden die entsprechenden Signifikanzniveaus nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten, die wegen einer Atemwegserkrankung hospitalisiert wurden, war unter Behandlung mit Pirfenidon (2403 mg/Tag) mit 38 Krankenhauseinweisungen (11%) kleiner als unter Placebo mit 47 Krankenhauseinweisungen (13,5%).

Bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen

Insgesamt sind die häufigsten in den Studien berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Hautausschlag, Müdigkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen (Sodbrennen) und Hautreaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit.

Die überwiegende Zahl der dokumentierten Meldungen betreffen Grad 1 und 2 Nebenwirkungen der CTCAE-Schweregrad-Skala, die nur bei wenigen Patienten zum Abbruch der Behandlung geführt haben. Die Grad 3 und 4 CTCAE-Meldungen sind numerisch vergleichbar zu Placebo. Zudem haben sich ca. 90% der Studienteilnehmer der

klinischen Phase-3-Studien PIPF-004 und PIPF-006 für eine Fortsetzung in der offenen Studie PIPF-002 bzw. PIPF-012 entschieden haben. Und auch die hohe Complianzrate innerhalb der Studien spricht für die von der EMA ausgesprochene positive Nutzen-Risikobalance.

Die Behandlung mit Pirfenidon (Esbriet®) stellt für Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. Die Studienergebnisse der n=789 Patienten in den Intermune-Studien sowie n=1415 Patienten aus der Post-Marketing-Surveillance-Erhebung in Japan zeigen eine Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms Luftnot/Dyspnoe, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine signifikante Verbesserung des PFS. Anhand der Ergebnisse des 6MWT konnte eine klinisch relevante Linderung der Erkrankung nachgewiesen werden. Es gab einen Hinweis auf einen positiven Effekt in der kategorialen Auswertung der Lebensqualität in der post-hoc-Auswertung. Einen gleichartigen positiven Hinweis gibt es bei vermiedenen atemwegsbedingten Krankenhauseinweisungen und der Verkürzungen der Krankenhausaufenthalte.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pirfenidon ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF). Die IPF ist eine schwere progressive Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Inzidenz und Prävalenz zeigt mit dem Alter einen deutlichen Anstieg. Die Mehrzahl aller Patienten ist bei Erkrankungsbeginn im höheren Alter. Patienten mit IPF unter 50 Jahren sind sehr selten (ATS/ERS 2011, Hospenthal 2006).

Die IPF gehört zu den idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) und ist dort die häufigste Form. Sie ist durch eine unerklärliche Entzündungsreaktion der Lungenbläschen und deren Bindegewebe gekennzeichnet. Die eigentliche Ursache der Erkrankung ist bis heute noch ungeklärt. Der Verlauf der IPF variiert unter den einzelnen Patienten. Mit einem Überlebenszeit-Median zwischen 2 und 3 Jahren nach Diagnosestellung hat die IPF die schlechteste Prognose unter allen interstitiellen Lungenerkrankungen. (ATS 2011) Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 20% ist geringer als bei vielen Krebserkrankungen. (Raghu 2011, Bouros 2011).

Die Diagnostik der IPF bei Patienten mit unerklärbarer Atemnot nach Anstrengung, möglichem Husten und Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung basiert

1. auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine interstitielle Lungenerkrankung,
2. dem Nachweis eines UIP-Musters in einer HR-CT der Lunge (High Resolution Computertomographie-Befund: beidseits basal betonte, retikuläre (netzförmige) Gefäßzeichnung, Bronchiektasien und typischer Honigwabenstruktur (ATS/ERS 2011).

3. Dem Nachweis einer Kombination von UIP-Mustern in der HR-CT und spezifischen histopathologischen Veränderungen der Lunge bei Patienten mit einer chirurgischen Lungenbiopsie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

IPF ist eine chronisch schwächende und lebensbedrohliche seltene Erkrankung mit fortschreitenden Symptomen, schweren respiratorischen Störungen und verkürzter Lebenserwartung, deren Patienten dringend einer Therapie bedürfen. Bisher gab es für diese Patienten keine wirksame zugelassene Therapie (vgl. auch EMA Anerkennung Orphan Drug Status von Pirfenidon; ATS/ERS 2011). Die Substanz Prednisolon hat seit 1957 in Deutschland eine allgemeine Zulassung u.a. für die Behandlung der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen, allerdings liegen keine prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien zur Therapie des Krankheitsbilds der IPF mit Steroiden vor, und damit keine Nachweise eines zweckmäßigen Einsatzes bei IPF vor (Cochrane Review: Richeldi et al. 2010). Die neue ATS/ERS Guideline beinhaltet deshalb eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Prednisolon bei IPF (=,strong recommendation against, very low quality evidence‘).

In einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Lungentransplantation als nichtmedikamentöse Behandlungsoption angezeigt, die aufgrund des Mangels an Spenderorganen nur in seltenen Fällen durchgeführt werden kann. Langzeit-Sauerstofftherapie und pneumologische Rehabilitation sind immer begleitend und palliativ einsetzbar, und werden trotz schwacher Datenlage und ohne Nachweis der Zweckmäßigkeit international therapiebegleitend empfohlen (ATS/ERS 2011).

Eine hohe Krankheitslast bei bisheriger Abwesenheit von evidenzbasierten Therapien resultiert in einem erheblichen therapeutischen Bedarf der Patienten mit leichter bis mittelschwerer IPF in Deutschland. Pirfenidon ist seit dem 28. Februar 2011 die einzige zugelassene zweckmäßige Therapie zur Behandlung des seltenen Leidens ‚leichte bis mittelschwere idiopathische pulmonale Fibrose‘.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	leichte bis mittelschwere IPF	5.949*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Diese Zahl ergibt sich rechnerisch aus der in Modul 3 präsentierten Kalkulation, und unterliegt natürlichen Schwankungsbreiten, kann also nicht als exakt gelten, sondern liefert nur einen Näherungswert für nachfolgende Betrachtungen .

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Patientengruppen / GKV-Patienten

Einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Pirfenidon haben Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose. Eine Subgruppenbildung ist aufgrund mangelnder Evidenz nicht möglich (weitere Erläuterungen in Modul 4, Kapitel 4.4.4.). Die Anzahl der Patienten in der GKV ergeben sich durch die Bestimmung des Patientenkollektivs: Bezugspopulation sind die 69.767.395 GKV-Versicherten (Pflichtmitglieder, freiwillige Mitglieder und Rentner) am Stichtag 1. Juli 2010 nach der KM6 Mitgliederstatistik. (BMG 2011) Davon ist ein geschätzter Anteil von ca. 60% mit leichter bis mittelschwerer IPF-erkrankt. Aufgrund der Kontraindikationen und Gegenanzeigen kommen von diesen ca. 6.991 Patienten (11.652 x 60%) ca. 14,9% (n=1.042) nicht für eine Therapie mit Pirfenidon in Betracht. Das ergibt eine rechnerische Zielpopulation von n=5.949 (6.991-1.042).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß des Zusatznutzens

Eine Behandlung mit Pirfenidon stellt für das gesamte Patientenkollektiv mit leichter bis mittelschwerer IPF einen **beträchtlichen** Zusatznutzen dar (weitere Erläuterungen in Modul 4, Kapitel 4.4.4.).

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	leichte bis mittelschwere IPF	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	beträchtlich	5.949
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Pirfenidon (Esbriet®) in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	32.502,59 (Preise 2011)	193.367.709,14* (Preise 2011)
		32.588,80 (Preise 2012)	193.880.590,12* (Preise 2012)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* = Theoretische 100% Vollversorgung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.035.169*

* = Versorgung von 803 Patienten am Jahresende des ersten Jahres nach Launch (Preise sind entsprechend der Gewichtung 1/3 Preise 2011, 2/3 Preise 2012 dargestellt)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (im Jahresverlauf nach Launch)

Anwendungsgebiet: Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF		Geschätzte Anzahl der Patienten in Behandlung	Geschätzte GKV-Therapiekosten in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung		
A	Jahr 1 nach Launch*	803	13.035.169
A	Jahr 2 nach Launch**	1.309	37.246.218
A	Jahr 3 nach Launch**	1.904	56.051.240
A	Theoretische 100% Voll-Versorgung aller GKV-Patienten**	5.949	193.880.590

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* = Preise sind entsprechend der Gewichtung 1/3 Preise 2011, 2/3 Preise 2012 dargestellt
** = Preise 2012

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF	Theoretische 100% Vollversorgung aller IPF-Patienten.	32.502,59 (Preise 2011)	193.367.709,14* (Preise 2011)
			32.588,80 (Preise 2012)	193.880.590,12* (Preise 2012)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* = Theoretische 100% Vollversorgung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.035.169*

* = Versorgung von 803 Patienten am Jahresende des ersten Jahres nach Launch (Preise sind entsprechend der Gewichtung 1/3 Preise 2011, 2/3 Preise 2012 dargestellt)

Tabelle 1-16 entspricht Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (im Jahresverlauf nach Launch)

Anwendungsgebiet: Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer IPF		Geschätzte Anzahl der Patienten in Behandlung	Geschätzte GKV-Therapiekosten in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung		
A	Jahr 1 nach Launch*	803	13.035.169
A	Jahr 2 nach Launch**	1.309	37.246.218
A	Jahr 3 nach Launch**	1.904	56.051.240
A	Theoretische 100% Voll-Versorgung aller GKV-Patienten**	5.949	193.880.590

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* = Preise sind entsprechend der Gewichtung 1/3 Preise 2011, 2/3 Preise 2012 dargestellt
** = Preise 2012

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	leichte bis mittelschwere IPF	Nicht vorhanden	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Pirfenidon

Bei Esbriet[®] handelt es sich um das erste und einzige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der leichten bis mittelschweren IPF, eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments. Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden. InterMune hat sich zusätzlich verpflichtet, ein Aufklärungspaket (nähere Beschreibung in Modul 3, Kapitel 3.4.2.) für Ärzte und Ärztinnen zu erstellen.

Voraussetzung für den leitlinien- und zulassungskonformen Einsatz ist eine sichere Diagnostik der Patienten mit IPF. Diese Patienten sind gekennzeichnet durch eine signifikante Funktionseinschränkung mit unerklärbarer Atemnot nach Anstrengung, möglichem Husten und Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung, und haben nach Ausschluss anderer Ursachen für eine interstitielle Lungenerkrankung,

1. ein typisches UIP-Musters in einer HR-CT der Lunge,
2. und/oder eine Kombination von typischen UIP-Musters in der HR-CT und spezifischen histopathologischen Veränderungen der Lunge in einer chirurgischen Lungenbiopsie.

Diese Informationen der richtigen Diagnostik sind wichtiger Bestandteil aller von der Firma veranlassten oder geförderten Arztfortbildungen. Derzeit sind nach Launch in 2011 ca. 16-20 Veranstaltungen geplant bzw. werden seitens der Firma wissenschaftlich unterstützt.

Das Informationspaket unmittelbar zum Produkt enthält neben der Produktinformation mit Informationen für Ärzte (Sicherheitschecklisten) und einer Patienteninformation auch wichtige Zusatzbausteine. Die Sicherheitscheckliste zu Pirfenidon enthält die folgenden wichtigen Informationen zur Leberfunktion (Möglichkeit einer Erhöhung des Serum-Transaminasespiegels) und zur Photosensibilität.

Leberfunktion

- Pirfenidon ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder mit terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- Bei der Behandlung mit Pirfenidon kann es zu einer Erhöhung der Serum-Transaminasespiegel kommen.
- Die Leberfunktionswerte sind vor dem Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu prüfen.
- Eine engmaschige Überwachung ist bei allen Patienten notwendig, die erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, wobei einer Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein kann.

Photosensitivität

- Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Pirfenidon mit Photosensitivität in Verbindung steht und vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden müssen.
- Den Patienten wird empfohlen, direktes Sonnenlicht (einschließlich UV-Lampen) zu meiden oder zu reduzieren.
- Die Patienten werden angewiesen, täglich einen Lichtschutz zu verwenden, schützende Kleidung gegen Sonneinstrahlung zu tragen und Arzneimittel zu vermeiden, die Photosensitivitätsreaktionen auslösen können.

Die Informationen für Ärzte soll dazu dienen, das Auftreten von Nebenwirkungen möglichst gering zu halten und bei Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen diese zu erfassen und an die entsprechenden Stellen weiterzuleiten.

InterMune wird nach der Markteinführung eine Studie zur Sicherheit durchführen, um zusätzliche Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Pirfenidon in der Behandlung von Patienten mit IPF zu sammeln und zu bewerten.