



Rekomendacja nr 116/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 19 listopada 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki
kod EAN 5909990916436
w ramach programu lekowego:
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C
(ICD-10 B18.2)

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, **uważa za zasadne finansowanie** produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki, kod EAN 5909990916436 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (pgIFN alfa) i rybawiryną, do stosowania u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.

W ocenie Prezesa Agencji, w ramach wnioskowanego programu lekowego telaprewir powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej niż wnioskowana, tj. u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.

Ponadto Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rada Przejrzystości¹ i uważa za uzasadnioną zmianę sugerowanego przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka



i podjęcie działań zmierzających do wdrożenia instrumentów umożliwiających dostawy leku dla świadczeniodawcy po obniżonej cenie (w uzasadnieniu rady zasugerowano 15 %), co przełożyłoby się na większą dostępność do leczenia w ramach ocenianego programu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2).

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]

Problem zdrowotny

Czynnikiem etiologicznym wirusowego zapalenia wątroby typu C jest wirus WZW C (HCV, ang. *hepatitis C virus*) z rodzaju *flaviviridae*, rodzina *hepacivirus*. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z krwią chorego, pochodzącymi od niej produktami krwiopochodnymi; kontakty seksualne jak również tak zwaną drogą wertykalną. Istotnym źródłem szerzenia się infekcji HCV są zakażenia nabyte podczas zabiegów medycznych, zarówno diagnostycznych, jak i leczniczych. W Polsce do zakażenia HCV w 48 % przypadków dochodzi głównie podczas wykonywania procedur medycznych. W 42 % przypadków droga zakażenia wirusem nie jest znana, 5,8 % infekcji HCV ma związek z wstrzykiwaniem dożylnie narkotyków, a 1,9 % z zabiegami wykonywania tatuaży, zabiegami kosmetycznymi, kolczykowaniem. Wirus wnika do komórek wątroby, gdzie się następnie namnaża. Mechanizm rozwoju martwicy hepatocytów w przebiegu zakażenia HCV nie jest w pełni poznany. Do niszczenia hepatocytów dochodzi w wyniku aktywacji swoistych i nieswoistych mechanizmów immunologicznych.

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. W około 50-85% przypadków przechodzi ono w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczki z towarzyszącymi objawami wirusowej infekcji ogólnoustrojowej, takimi jak: osłabienie, obniżone łaknienie, nudności, wzdęcia, słabo nasilone bóle w prawym podżebrzu. Przypadki nadostrego lub piorunującego zapalenia HCV są sporadyczne (<1%).

Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem jest genotyp 1 (wykrywany u 57,5% chorych), z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zarażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%).

Najbardziej rozpowszechniony w Polsce genotyp 1 wirusa jednocześnie najślabiej reaguje na obecnie stosowane metody leczenia. W wypadku zakażonych tym genotypem wirusa, decyzja o postępowaniu leczniczym zależy od obrazu histopatologicznego bioptatu wątroby. Jeżeli nie stwierdza się zwłóknienia (F0 w skali Metavir), lub jest ono ograniczone tylko do przestrzeni wrotnych (F1 w skali Metavir), chorego poddaje się obserwacji i nie wdraża się leczenia farmakologicznego. Leczenie rozpoczyna się w przypadkach bardziej zaawansowanego, okołowrotnego (F2) i przeszłego (F3) zwłóknienia.

Rocznie rozpoznaje się w Polsce około 2 000 nowych zakażeń HCV. Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 000 osób. Głównym celem leczenia przewlekłego infekcji HCV jest eliminacja zakażenia. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirēmii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Telaprewir, substancja czynna preparatu leczniczego Incivo jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A która jest kluczowym enzymem w cyklu replikacyjnym wirusa WZW typu C.

Incivo uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w drodze procedury centralnej 19.09.2001 r. Wskazaniem do stosowania leku Incivo, zgodnie z proponowanym programem lekowym jest leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną, u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:

- uprzednio leczonych nieskutecznie; albo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; albo z nawrotem zakażenia po terapii; albo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Celem terapii preparatem Incivo jest:

- eradykacja zakażenia,
- wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- zmniejszenie ryzyka rozwoju niekorzystnych następstw zakażenia – marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego,
- poprawa jakości życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się zakażenia.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW typu C leczeni są w ramach programu zdrowotnego (lekowego) B.2: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. W ramach programu dorosłym świadczeniobiorcom chorym na przewlekłe WZW typu C, spełniającym ściśle określone kryteria włączenia w pierwszej linii leczenia podawane są peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną. W szczególnych przypadkach (m.in. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na rybawirynę) peg-IFN α są podawane w monoterapii. W przypadku niemożności zastosowania peg-IFN α stosowany jest IFN rekombinowany α .

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rybawiryna może być stosowana wyłącznie z peg-IFN alfa-2b bądź peg-IFN alfa-2b w terapii dwulekowej. W terapii trójlekowej może być zaś stosowana dodatkowo z boceprewirem. Należy zauważyć, że zarówno interferon alfa 2a, pegylowany interferon alfa 2a, jak i interferon alfa i telaprewir są zarejestrowane w skojarzeniu z rybawiryną.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Ostatecznie do oceny skuteczności telaprewiru w porównaniu z terapią standardową (peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną) włączono 8 randomizowanych badań klinicznych (RCT)- 6 RCT dla pacjentów wcześniej nieleczonych (badania ADVANCE [REDACTED])

Wykazano, że telaprewir istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną: w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych pod względem odsetka chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 8), a w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii RB = 3,86 (95%CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3) (REALIZE) i RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) (PROVE3). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych tj. RVR, eRVR, ETR i EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii z użyciem

telaprewiru nad terapią standardową. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w podziale na podgrupy zależne od efektu wcześniejszego leczenia, terapia z telaprewirem wykazywała wyższą skuteczność niż terapia standardowa pod względem SVR, a tylko w podgrupie chorych po przełomie wirusologicznym przewaga nie była istotna statystycznie (niska liczność grupy 7 vs. 5 osób). W przypadku analizowania wyników w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby, wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii najwyższą przewagę skuteczności terapii z telaprewirem nad terapią standardową odnotowano w grupie pacjentów z marskością wątroby, RB = 6,84 (95% CI: 1,44; 39,62), NNT = 3 (95% CI: 2; 9).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił dokumentacji odnoszącej się do skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, bóle odbytu, świąd i wysypka.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekle zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją: ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Ku-mada 2012 oraz badań C208 i ILLUMINATE. Żadne z poważnych działań niepożądanych nie uzyskało istotności statystycznej. W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 w czasie w trakcie okresu podawania telaprewiru, podczas gdy w grupie kontrolnej leczenie zakończyło 6 (7,3%) pacjentów. Natomiast w próbie PROVE1, w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia, łącznie w grupach z telaprewirem terapię zakończyło 31 (18%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek wynosił 4% (3 pacjentów); ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych z trakcie pierwszych 12 tygodni badania okazało się istotne dla łącznego porównania grup z telaprewirem wobec kontroli, RR = 4,43 (95% CI: 1,52; 13,44), NNH = 8 (95% CI: 5; 19). Wyniki analizy bezpieczeństwa badań C208 oraz ILLUMINATE nie różniły się istotnie od w/w wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i ryba-wiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją- PROVE3 i REALIZE, opisanych odpowiednio w publikacjach McHutchison 2010 i Zeuzem 2011. W badaniu PROVE3 ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupach przyjmujących telaprewir, w porównaniu do leczonej terapią standardową.

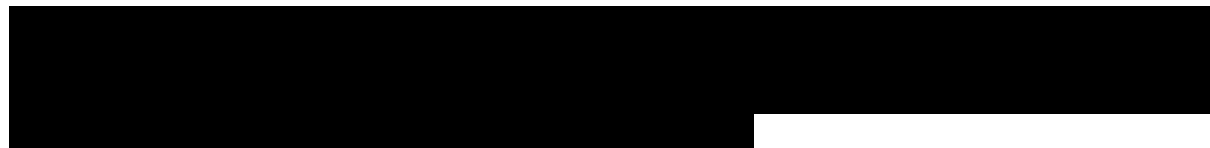
Poza tym odnotowano następujące zdarzenia niepożądane, które nie osiągnęły istotności statystycznej: dermatologiczne działania niepożądane, choroby grypopodobne, gorączkę, drażliwość, dreszcze, suchość skóry, rumień, utrata włosów, wymioty, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, leukopenię, kaszel, duszność, ból stawów, ból stawów, jądłowstręt, choroby oczu.

W badaniu Hayashi 2011 odnotowano jeden przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten wystąpił w podgrupie chorych z nawrotem wirerii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

Według danych EMA oraz FDA, do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, zmęczenie, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii

(w przypadku, w którym nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Jako znaczące działania niepożądane, związane ze stosowaniem telaprewiru, wskazano ciężką wysypkę i poważne reakcje skórne.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do zapisów programu lekowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z peg-IFN (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną w terapii trójlekowej u pacjentów dotychczas nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 HCV), w porównaniu ze standardowym schematem terapii przeciwwirusowej z udziałem interferonu pegylowanego (IFN alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryny. Wnioskodawca przedstawił również ocenę efektywności kosztów telaprewiru w porównaniu z boceprewirem, innym inhibitorem proteazy dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej, stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną, w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu NFZ.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV 1. Wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty analizowanych interwencji (leków przeciwwirusowych);
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności i analizę kosztów-efektywności w schematach leczenia;



[REDAKTOWANE]
Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
W przypadku dodania telaprewiru do standardowej terapii przewlekłego zakażenia HCV-1, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Najbardziej korzystny kosztowo wynik wnioskodawca uzyskał w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych z subpopulacji z genotypem T/T; w ich przypadku uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Według obliczeń Agencji, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 105 801 PLN za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W ocenie Agencji, okoliczności z ww. artykułu nie zachodzą. Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi klinicznej telaprewiru nad terapią standardową w przedmiotowym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Incivo (telaprewir) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE] Wnioskodawca uwzględnił w analizie scenariusz aktualny, w którym w kolejnych latach będzie obowiązywał program lekowy oraz jego warianty skrajnie minimalny i maksymalny różniące się liczbą pacjentów objętych leczeniem.

[REDAKTOWANE]

Przyjęta przez wnioskodawcę populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wynosi odpowiednio, w przypadku scenariusza nowego 915 osób w pierwszym i drugim roku trwania programu, w wariantcie minimalnym 614 w każdym roku, natomiast w wariantcie maksymalnym 1240 osób na rok.

W analizie uwzględniono kategorie kosztowe takie jak:

- koszty leków przeciwwirusowych (interferony α , rybawiryny, telaprewir);
- leczenie zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4;
- koszty związane z leczeniem przewlekłego WZW C, w tym zaawansowanej choroby wątroby (marskości, HCC lub przeszczepu wątroby);
- koszty monitorowania chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W ujęciu scenariusza aktualnego, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono cztery zagraniczne wytyczne dotyczące stosowania telaprewiru (TVR) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego HCV. W rekomendacjach określono również szczegółowe schematy leczenia uwzględniające tę nową opcję terapeutyczną w różnych grupach pacjentów takich jak chorzy dotychczas nieleczeni i leczeni nieskutecznie z nawrotem wiremii, chorzy

uprzednio leczeni nieskutecznie z powodu częściowej odpowiedzi wirusologicznej lub całkowitego jej braku (ang. *null responders*) oraz chorzy na marskość wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie).

Leczenie telaprewirem wybranych grup chorych rekomenduje również Polska Grupa Ekspertów HCV (2011). Określają oni leczenie telaprewirem w połączeniu z terapią standardową jako „nową opcję” leczenia dorosłych osób zakażonych genotypem 1 HCV. Leczenie w schemacie trójlekowym z zastosowaniem TVR nie jest poprzedzone fazą wstępną i jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z rybawiryną (RBV) zawsze przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje TVR

i pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Dawki PegIFN α i RBV są identyczne jak w leczeniu dwulekowym. TVR podaje się doustnie w dawce trzy razy 750 mg/dziennie.

Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy wartość HCV RNA przekracza 1000 j.m./mL w 4 lub 12 tygodniu. Nie dotyczy to chorych z marskością wątroby o etiologii HCV.

W przypadku chorych dotychczas nieleczonych i leczonych nieskutecznie z nawrotem wirerii (HCV RNA było niewykrywalne na koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia) czas leczenia wyglądał następująco:

- 24 tygodnie - dotyczył chorych, u których w 4 i 12 tygodniu terapii wirerii jest niewykrywalna. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzimy leczenie trójlekowe, później przez następne 12 tygodni stosujemy terapię dwulekową (PegIFN α z RBV),
- 48 tygodni - dotyczył chorych, u których w 4 lub 12 tygodniu terapii wirerii była wykrywalna, lecz <1000 j.m./mL. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzone jest leczenie trójlekowe, później przez następne 36 tygodni stosujemy terapię dwulekową.

W przypadku chorych uprzednio leczonych nieskutecznie z powodu częściowej odpowiedzi wirusologicznej lub całkowitego jej braku (ang. *null responders*):

- Leczenie powinno trwać 48 tygodni; przez pierwsze 12 tygodni stosujemy terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. PegIFN α i RBV.
- Postępowanie takie powinno być stosowane również u chorych, u których brakuje możliwości analizy wirerii w przebiegu poprzedniej terapii.

Chorzy z marskością wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie) powinni być leczeni 48 tygodni; przez pierwsze 12 tygodni terapią trójlekową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. wyłącznie PegIFN α i RBV (niezależnie od odpowiedzi w 4 i 12 tygodniu).

Według wytycznych *Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program*, wydanych w USA w 2012 roku, telaprewir lub boceprewir w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną stanowią pierwszą linię leczenia pacjentów zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A] oraz dla tych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (nonresponders) i pacjentów, u których wystąpił nawrót (relapsers), zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A]. Wytyczne te, jako jedyne z cytowanych, wyodrębniają grupę pacjentów, u których nie zaleca się stosowania inhibitorów proteazy.

American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2011 zaleca terapię trójlekową w tych samych grupach pacjentów (dotychczas nieleczeni pacjenci zakażeni przewlekle genotypem 1 HCV; pacjenci uprzednie leczeni standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny, u których nastąpił nawrót wirusologiczny lub, u których wystąpiła częściowa odpowiedź w poprzednim kursie leczenia oraz u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny (prior null responders). Rekomendacje AASLD ustosunkowują się również do oznaczania genotypu IL 28B. Podkreślają one, że genotyp ten stanowi silny predyktor odpowiedzi wirusologicznej na leczenie trójlekowe. Według AASLD, przeprowadzenie testu można rozważyć jeżeli pacjent lub świadczeniodawca potrzebuje dodatkowej informacji o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie lub przewidywanego czasu trwania terapii [Klasa 2a, Poziom B]. Obie rekomendacje amerykańskie

podkreślają, że telaprewir może być użyty tylko w połączeniu z terapią standardową i w pełnej dawce, ze względu na selekcję szczepów opornych.

Wytyczne *European Association for the Study of the Liver*, EASL 2011 były wydane jeszcze przed rejestracją telaprewiru przez EMA i FDA. Nie ustosunkowują się one dokładnie do roli nowych leków w terapii przewlekłego WZW C, nakreślając jedynie grupy pacjentów u których należałoby rozważyć terapię tymi lekami. Grupy te pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii peg-IFN α i rybawiryną oraz pacjenci zakażeni genotypem 1 z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby.

W najstarszych rekomendacjach z 2010 roku *Prescrire International*, znajdują się informacje o skuteczności telaprewiru w zwiększaniu odsetka SVR w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C genotypu 1, dotychczas nieleczonych lub u których zawiodła standardowa terapia peg-IFN z rybawiryną. Telaprewir może być wskazany w leczeniu określonych pacjentów, po wcześniejszej próbie leczenia boceprewirem. W świetle danych dostępnych na koniec 2011 r. wydaje się, że profil działań niepożądanych telaprewiru jest bardziej uciążliwy niż boceprewiru i obejmuje zaburzenia skórne, jednak nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących telaprewir z boceprewirem; *Prescrire International* podkreśla, że pośrednie porównanie istniejących danych nie może stanowić podstawy do pewnych wniosków w zakresie względnej skuteczności tych leków.

Odnaleziono rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanej technologii.

National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2012 rekomenduje telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, jako opcję w leczeniu u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w tym u osób, u których wystąpił nawrót, częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W uzasadnieniu eksperci NICE zwracają uwagę, że leczenie terapią trójlekową z telaprewirem jest kosztowo-efektywne. Eksperti uznali również, że efekt wywierany przez dodanie telaprewiru w postaci SVR może mieć istotny, pozytywny wpływ na zdrowie publiczne, poprzez ograniczenie transmisji zakażenia HCV. Co istotne z punktu widzenia wnioskowanego wskazania, eksperci NICE nie rekomendują rutynowego stosowania w aktualnej praktyce klinicznej oceny genotypu IL-28B, z powodu braku dowodów statystycznej istotności różnicy efektywności telaprewiru, w zależności od genotypu IL-28B. Komitet uznał za niewłaściwe formułowanie odrębnych rekomendacji dla różnych genotypów IL-28B. Komitet uznał, że pomimo nieobecności pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV w badaniach rejestracyjnych, nie można bazując na obecnie dostępnych danych wskazać powodu do różnicowania świadczeń ze względu na ten czynnik.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, w 2012 roku odrzucił wniosek, a w marcu 2012 odroczył wydanie ostatecznej opinii, głównie ze względu na niepewność analizy kosztowo-efektywnej. Eksperti PBAC wspierają twierdzenie o przewadze telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną nad placebo w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, w proponowanym schemacie dawkowania, w zakresie SVR, podkreślają jednak gorszy profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej w porównaniu z terapią dwulekową. Ponadto PBAC zwrócił uwagę na dostępność na prywatnym rynku testów wykrywających genotyp (IL)28B (genotypy CC, CT i TT). Genotyp IL28B może różnicować wyniki leczenia telaprewirem, co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z oceną efektywności kosztów.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2012, rekomenduje leczenie chorych z przewlekłym WZW C genotyp 1, z wyrównaną niewydolnością wątroby, zarówno uprzednio nieleczonych jak i tych którzy nie odpowiedzieli na poprzednio zastosowane leczenie pod warunkiem spełnienia każdego z następujących kryteriów: obniżenie ceny leku, wykrywalne HCV RNA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zwłóknienie wątroby w stopniu zaawansowania, na podstawie wyników biopsji, F2, F3 lub F4, brak współistniejącego zakażenia HIV, planowanie tylko jednego kursu leczenia (12 tygodni). Co ważne, eksperci CADTH podkreślają, że stosunek korzyści do ryzyka wskazuje, iż pierwszeństwo w dostępie do leczenia telaprewirem powinno przysługiwać pacjentom z bardziej

zaawansowanym zwłóknieniem wątroby. HAS pozytywnie zaopiniował wniosek o włączenie telaprewiru do wykazu leków refundowanych na poziomie refundacji: 65%. SMC i GMMM rekomendują telaprewir w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C genotyp 1, z wyrównaną niewydolnością wątroby, zarówno uprzednio nieleczonych jak i tych którzy nie odpowiedzieli na poprzednio zastosowane leczenie z powodu wysokiej skuteczności klinicznej terapii trójlekowej udowodnionej w badaniach. Dodatkowo GMMM rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorych z marskością wątroby i chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – null responders – którzy powinni być leczeni telaprewirem), ponieważ na podstawie dostępnych badań klinicznych trudno porównać oba leki po względem skuteczności i bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono i przeanalizowano również innego rodzaju dokumenty związane ze wspomnianymi rekomendacjami:

- raport ERG dla NICE (*Jones 2011*), zawierający szczegółowe wyniki weryfikacji analiz przedłożonych przez producenta telaprewiru przygotowany na wezwanie NICE (w procesie wydawania rekomendacji NICE dla tego leku);
- dodatkowe dokumenty wydane przez CADTH, w tym badania wtórne (przeglądy piśmiennictwa) w zakresie efektywności klinicznej powtarzania terapii (*retreatment*), zmiany leku i terapii rozszerzonej boceprewirem i telaprewirem oraz stosowania tych leków w specyficznych subpopulacjach pacjentów.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 116/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4 września 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-377/LP/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2012 z dnia 19 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.
2. Raport AOTM-RK-4351-1/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

