



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”

Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby 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.

Dawkowanie leku Incivo powinno wynosić 3 razy dziennie po 750 mg. Długość terapii powinna zależeć od odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, z kontrolą po 4 i 12 tygodniach brania leku. W ramach programu lekowego lek Incivo powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie powinny zostać włączone inne podobnie działające leki jak np. Victrelis (boceprevir) z grupy inhibitorów proteaz.

Rada nie akceptuje zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka i proponuje aby wnioskodawca, podobnie jak w Wielkiej Brytanii, obniżył cenę leku o 15%.

Uzasadnienie

Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach programu lekowego i odrębnej grupy limitowej: Incivo, tabl., 375 mg, 42 tabl. EAN: 5909990916436.



Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest wolno postępującą chorobą, która może prowadzić do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. Istnieją liczne genotypy HCV. Genotyp 1 należy do najczęstszych w Polsce (57,5% chorych) i jednocześnie do najgorzej odpowiadających na leczenie. Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia 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. Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 tys. osób.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Incivo zawiera substancję czynną telaprewir, która jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest kluczowym enzymem dla replikacji wirusa.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW-C w populacji dorosłych z genotypem 1 HCV standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (1a lub 1b) i rybawiryną. Wnioskodawca także jako komparator w swoich analizach określił terapię standardową. Dodatkowo przedstawił również porównanie z drugą dostępną terapią trójlekową, dotychczas nier refundowaną, w skład której wchodzi boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna, jednak z uwagi na to, iż nie jest to technologia refundowana w Polsce oraz nie odnaleziono bezpośrednich porównań obu terapii, nie odniesiono się do tego porównania.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Ostatecznie do oceny skuteczności telaprewiru w porównaniu z terapią standardową włączono 8 badań RCT. Wykazano, że telaprewir istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – pod względem odsetka chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) – w porównaniu z grupą kontrolną: w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych 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. szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, przedłużonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, odpowiedzi wirusologicznej na koniec terapii i wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, 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 liczebność 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 pod względem SVR odnotowano w grupie pacjentów z marskością wątroby, RB = 6,84 (95% CI: 1,44; 39,62), NNT = 3 (95% CI: 2; 9). W toku analizy weryfikacyjnej nie zgłoszono zastrzeżeń co do jakości i wiarygodności przedstawionych dowodów naukowych.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną telaprewiru.

Bezpieczeństwo stosowania

Bardzo częste 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, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją: ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2012 oraz badań C208 i ILLUMINATE. Różnica w częstości występowania żadnego z poważnych działań niepożądanych nie uzyskała istotności statystycznej. W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 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 istotnie wyższe 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 ww. wyników dot. bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i rybawiryna) 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 kontroli niestosującej tego leku.

Poza tym odnotowano następujące zdarzenia niepożądane, które nie osiągnęły istotności statystycznej: dermatologiczne działania niepożądane, choroby grypopodobne, gorączka, drażliwość, dreszcze, suchość skóry, rumień, utrata włosów, wymioty, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, leukopenia, 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 i został uznany za związany z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

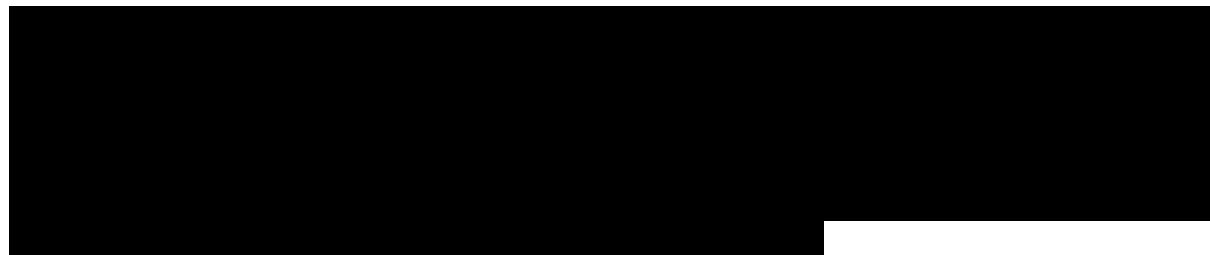
Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-żyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności, przedstawiający wartość monetarną uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dołączeniu telaprewiru do terapii standardowej. W analizie wnioskodawcy przyjęty próg opłacalności, przy którym interwencję ocenia się mianem opłacalnej w porównaniu z komparatorem, wynosi 99 543 PLN za jeden dodatkowo uzyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG).

Średni efekt zdrowotny terapii z użyciem telaprewiru w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z przewlekłym WZW typu C, genotyp 1 w dożywotnym horyzoncie czasowym wyniósł [REDACTED] w przypadku całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i [REDACTED] w przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

[REDACTED]. Różnica wyników zdrowotnych dla terapii trójlekowej vs. dwulekowa wyniosła odpowiednio: [REDACTED] dla całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED] dla całkowitej populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W populacji pacjentów po niepowodzeniu

wcześniejszego leczenia najwyższą różnicę wyników zdrowotnych odnotowano dla subpopulacji pacjentów z nawrotem zakażenia po wcześniejszej terapii.

W przypadku dodania telaprewiru do standardowej terapii przewlekłego zakażenia HCV-1, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości będzie kosztować płatnika (ICUR=PLN/QALY) [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w przypadku chorych wcześniej nieleczonych (populacja całkowita). W przypadku chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (populacja całkowita) uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości będzie kosztować płatnika (ICUR) [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.



Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita pacjentów wcześniej nieleczonych) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 PLN za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez Agencję w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym [REDACTED] za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] za opakowanie Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki EAN13: 5909990916436.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku telaprewir w ramach programu leczenia WZW-C na budżet płatnika publicznego (NFZ).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Komentarz Agencji do analizy racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania telaprewiru – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 4 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Prescrire International 2012). Wspomniane instytucje zalecają leczenie przewlekłego WZW-C telaprewirem z terapią standardową, choć poruszano w nich pewne kwestie problematyczne, np. odnośnie do profilu bezpieczeństwa lub do grup pacjentów, u których nie zaleca się stosowania inhibitorów proteazy.

Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących refundacji telaprewiru ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2012, SMC 2012 – 2 rekomendacje, GMMMG 2012), Australii (PBAC 2011 i 2012), Kanadzie (CADTH 2012) i Francji (2011). Wspomniane instytucje w większości rekomendowały pozytywnie finansowanie telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C (wyjątek stanowią rekomendacje PBAC, jedna negatywna rekomendacja - 2011 i jedno odroczenie decyzji ws. telaprewiru - 2012). Większość rekomendacji wskazywała na konieczność zawężania populacji docelowej oraz konieczność obniżenia ceny leku.

Dodatkowe uwagi Rady

Eksperci zwrócili uwagę na brak odniesienia się do problemu leczenia terapią trójlekową chorych z koinfekcją HIV/HCV i HCV/HBV w proponowanym programie lekowym. Ponadto wątpliwości budzi fakt ograniczenia populacji wcześniej nieleczonej wyłącznie do genotypu IL28B TT, podczas gdy po zastosowaniu leczenia dwulekowego wartości SVR u chorych z genotypem TT i CT są jednakowo niskie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-1/2012, Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, 07.11.2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko ekspercki przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 19.11.2012r.
2. Stanowisko przedstawiciela fundacji na rzecz pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 19.11.2012r.