



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 21/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.

w sprawie oceny leku Incivo (telaprewir) (EAN: 5909990916436)
w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl., kod EAN: 5909990916436, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:

- *po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera,*
- *wcześnie nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T.*

Uzasadnienie

Terapia trójlekowa z telaprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową (pegylowany interferon alfa (Peg INF) + Rybawiryna (RBV)), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 69-75% chorych dotychczas nieleczonych (44% PegIFN+RBV) [Jacobson I i wsp. NEJM 2011;364:2405–16], 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PegIFN+RBV) [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28], 54-59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PegIFN+RBV) [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28], 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PegIFN+RBV) [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28].

W Polsce obecnie jest realizowany program leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 w schemacie trójlekowym z telaprewirem jako jednym z inhibitorów proteazy pierwszej generacji.

Opiniowany program lekowy zakłada rozszerzenie populacji leczonej schematem trójlekowym w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o dorosłych z genotypem 1. Wymaga jednak zmian, które umożliwiłyby jego realizację.



1. Polska jest jedynym krajem UE, który stosuje limitowanie dostępu do terapii poprzez ocenę genotypu pacjenta. Wszystkie rekomendacje eksperckie wykluczają stosowanie genotypowania IL28B w procesie kwalifikacji do leczenia. Wg EASL – „IL28B genotyping has no role in the indication for treating hepatitis C”, a wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE HCV) – „genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii, nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych” [Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp. *Przeegl Epidemiol* 2014;68(3),476-74]. Utrzymywanie tego kryterium w proponowanej technologii jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoekonomicznych.

2. Przedstawiona technologia nie uwzględnia leczenia pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6. Występują one w Polsce rzadko, ale powodują takie same następstwa, jakie obserwujemy przy zakażeniach innymi genotypami. Terapia tych zakażeń jest rekomendowana przez EASL, AASLD, PGE-HCV.

3. Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej omawianego programu lekowego. Badania włączone do analizy dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki analizy post hoc). Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych określona przez wnioskodawcę jest niezgodna z populacją wynikającą z projektu programu. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metawir) w porównaniu do skali użytej w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera). Jedynie badanie Muir z 2011 r opcjonalnie uwzględniało także skalę Scheuera, jednak były to badania prospektywne otwarte typu pretest/posttest bez grupy kontrolnej, dwuramienne bez zaślepienia. W badaniach ADVANCE i REALIZE przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów w zależności od występowania podtypu genu IL28B. Jednakże należy zauważyć, że są to analizy post-hoc w małych liczebnie grupach pacjentów, wyłonionych bez prawidłowej randomizacji, które nie zostały pierwotnie określone w protokołach badań oraz posiadają duże braki danych (Evidence Review Group Report, Jones 2011). Zasady przerwania leczenia telaprewirem w badaniu REALIZE, określone w ChPL oraz w programie lekowym są różne. Metoda randomizacji blokowej przedstawiona w badaniu REALIZE budzi wątpliwości co do jej prawidłowego przeprowadzenia (Evidence Review Group Report, Jones 2011). Natomiast w badaniu ADVANCE nie jest jasne, czy wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do obu grup była prawidłowa, brak także opisu procedury randomizacji (Evidence Review Group Report, Jones 2011). Istnieją także niezgodności pomiędzy danymi na temat przerwania leczenia w odpowiadających sobie grupach terapeutycznych w badaniach ADVANCE i REALIZE, a także brak określenia istotności statystycznej tych zmian.

4. Kontrowersje wzbudza również kwalifikacja chorych z brakiem zwłóknienia wątroby lub we wczesnych fazach zwłóknienia do terapii trójlekowej. Wg rekomendacji amerykańskich AASLD/IDSA 2014 – „zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia (F0 wg skali Metawir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (F1 lub F2 w skali Metawir) w celu poczekania na terapie alternatywne, potencjalnie bardziej skuteczne czy przynoszące mniej zdarzeń niepożądanych”. Wg zaleceń europejskich EASL 2014 „u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metawir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (F1-2 w skali Metawir) podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie, biorąc pod uwagę specyficzne wskazania”. Wg polskich rekomendacji 2014 – „w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych z włóknieniem równym lub powyżej 1”. Przeczy to przyjętemu w proponowanym programie założeniu – kwalifikowaniu pacjentów z włóknieniem w skali 0 lub 1. Wg tej samej grupy ekspertów pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 i zaawansowanym włóknieniem F4 powinni być poddani tzw. terapii bezinterferonowej, ze względu na istotne objawy niepożądane i profil bezpieczeństwa telaprewiru.

Nasuwa się także pytanie, skąd mogą się wziąć pacjenci kwalifikowani do programu po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze skalą zwłóknienia 0 lub 1, jeśli do programu kwalifikowano TYLKO pacjentów ze skalą zwłóknienia minimum 2?

5. Rada zgłasza także uwagi do analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, pomimo że adaptowany model Pharmerit International pierwotnie posiadał taką funkcjonalność. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować prawdopodobieństwo koszt-efektywności. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości.

Dobór komparatora użyty w przedstawionej analizie nie pozwala na prawidłową ocenę skutków ekonomicznych proponowanego rozszerzenia populacji pacjentów. Wskazują na to wytyczne praktyki klinicznej (WHO 2014, PGE HCV z 2014 r.), należałoby uwzględnić w analizie ekonomicznej Victrelis jako dodatkowy komparator. Horyzont analizy wynoszący max 70 lat wydaje się zbyt długi przy wieku wyjściowym pacjenta 47,5 r. Wyniki analizy obarczone są niepewnością z powodu braku RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej w podgrupach pacjentów dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych, wyodrębnionych w zależności od genotypowania IL28B, podane są w oparciu o niepublikowane analizy post hoc.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji pacjentów wcześniej leczonych z włóknieniem F0-F1 pochodzą od niewielkiej liczebnie grupy pacjentów. Dodatkowo w analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że pacjenci z uzyskaną odpowiedzią wirusologiczną SVR w danym stanie zdrowia mają wyższą jakość życia niż pacjenci, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej, założenie to odpowiedzialne jest za wzrost różnicy w QALY od 31% do 58% pomiędzy analizowanymi terapiami w zależności od przyjętej subpopulacji. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy w każdej z analizowanych subpopulacji miała zmiana kluczowych parametrów modelu: prawdopodobieństwa przejść między stanami klinicznymi i prawdopodobieństwa osiągnięcia SVR.

Przedstawione powyżej uwagi oraz inne zawarte w analizie weryfikacyjnej uniemożliwiają prawidłowe oszacowanie skutków ekonomicznych omawianego programu lekowego.

Podsumowując – program lekowy „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” powinien być przygotowany z uwzględnieniem uwag Rady, w terapii trójlekowej – interferon pegylowany + rybawiryna + inhibitory proteazy 1 generacji – lekami równoważnymi powinny być Incivo i Victrelis.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r., Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTM-OT-4351-40/2014, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2””, data ukończenia: luty 2015 r.