



**Rekomendacja nr 36/2015
z dnia 7 maja 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera,
dazabuwir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego
z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego
wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową
(ICD-10 B18.2)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, EAN 8054083006499, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.

Pomimo optymistycznych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem komparatorów, wydatki prognozowane w analizie wpływu na budżet wskazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii w zaproponowanej populacji docelowej spowoduje znaczący wzrost kosztów inkrementalnych terapii WZW C, co może przekraczać możliwości budżetowe płatnika publicznego. Jednocześnie wskazać należy, że dokonane obserwacje w warunkach badania klinicznego, przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, opublikowane w ograniczonym zakresie dowody naukowe (i raporty z badań) stanowią niewystarczający dowód, aby uzasadnić finansowanie terapii w populacji opisanej warunkami wnioskowanego programu lekowego w ramach prognozowanego wpływu na budżet. Podnieść jednocześnie należy argument, że wysokie koszty terapii w większym stopniu konsumują zasoby finansowe, które są konieczne dla sfinansowania leczenia pacjentów, także tych oczekujących na leczenie.



Wyniki dla trzymiesięcznego okresu SVR są bardzo obiecujące, ale niemniej istotną kwestią jest również ocena trwałości uzyskanego punktu końcowego i oddalenia nawrotu choroby (ponownego wzrostu wirerii) w czasie dłuższym niż 12 tygodniowy, który jest wskazywany w przedłożonych analizach.

Z uwagi na fakt, że wirusowe zapalenie wątroby typu C jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno w kontekście społecznym, jak i indywidualnego pacjenta, istotne będzie w dalszej ocenie określenie jaka wielkość efektu zdrowotnego zdefiniowana jako czas utrzymywania się SVR będzie uzasadniać finansowanie terapii. Z jednoczesnym uwzględnieniem faktu, że WZW C jest chorobą zakaźną i wzrost wirerii nie zawsze musi demonstrować nawrót choroby.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, EAN 8054083006499, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)".

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, wydawany bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Opis problemu

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) jest wywoływane przez wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, wirus HCV), który wpływa na proces apoptozy hepatocytów, a białka wirusa na procesy onkogenezy, stąd jest główną przyczyną marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Okolo 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem WZW typu C (określa się je ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstruje żadnych objawów.

Występujące przypadki skąpoobjawowe cechuje utrata apetytu, objawy grypopodobne, bóle brzucha, zmęczenia i nudności, pojawia się ciemne zabarwienie moczu i żółtaczka. Na zakażenie wirusem HCV wskazuje obecność we krwi przeciwciał anty HCV, wzrost poziomu transaminazy alaninowej ALAT i asparaginianowej AspAT od kilkuset do tysiąca, a czasem i wyższych wartości.

Niecharakterystyczne objawy opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Zakażenie ostre przechodzi w przewlekłe u około 55-85 % osób.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV najczęściej ujawniającym się objawem jest zmęczenie, choć ta postać choroby jest zazwyczaj przez wiele lat niema klinicznie. U około 10% -20% osób zakażonych w ciągu 20-25 lat rozwija się ciężka choroba wątroby.

Wirus HCV charakteryzuje się znaczną zmiennością genetyczną. Istnieje sześć głównych genotypów (odmian) wirusa. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 - jego obecność stwierdzono według różnych źródeł u 79%-86% ogółu zakażonych (w tym genotyp 1b -około 75% - 98% wszystkich przypadków). Drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3a – 17% zakażonych. Genotypem 4 zakażonych jest 5% chorych.

Rokowanie

W ostrym zakażeniu wirusem HCV odnotowuje się samoistne ustąpienie zakażenia (w 15-50% przypadków w zależności od genotypu wirusa), jednak u większości osób rozwinię się postać przewlekła, a następnie w ciągu 20-25 lat u 5-20% z nich, rozwinię się marskość wątroby.

Wirus HCV jest główną przyczyną marskości wątroby (w konsekwencji niewydolności tego narządu) i raka wątrobowokomórkowego (zapadalność 2-4% osób rocznie).

Na rokowanie WZW typu C oprócz genotypu wirusa, poziomu wirerii, polimorfizm genu dla IL28B, ma wpływ współwystępowanie innych chorób, szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja wirusem HIV i HBV. Współzakażenie wirusem HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, zmniejsza odpowiedź na leczenie i doprowadza do szybszego rozwoju włókienia wątroby.

Najlepiej na leczenie odpowiadają osoby zakażone wirusem o genotypie 2 i 3. Dwukrotnie lepiej niż z genotypem 1 i 4. Najczęściej występujący w Polsce genotyp wirusa 1b wiąże się z najgorszym rokowaniem. Zakażenie u pacjentów z takim wirusem mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną pozostaje aktywne. Kwalifikuje się ich do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Zgodnie z danymi GUS systematycznemu wzrostowi ulega liczba zgonów spowodowanych HCV. W 2012 r. w Polsce zmarło z tego powodu 217 osób. Przekłada się to na umieralność równą 0,56 na 100 tys. osób. Liczba zgonów spowodowanych nowotworem wątroby (C22) w 2011 r. według Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła 1 941, a w 2012 – 2 027. Przy czym należy wskazać, że nie ma informacji jaki odsetek tych zgonów związany jest z infekcją HCV.

Szacowana wielkość populacji

Szacuje się, że około 2% -3% (130-185 milionów) światowej populacji jest zakażonych wirusem HCV. W krajach rozwiniętych częstość występowania zakażenia HCV określa się na poziomie <2%. W Europie Centralnej i Wschodniej częstość występowania jest wyższa (> 2%). Według różnych źródeł sięga nawet do 6%.

Szacunki dla Polski wynoszą około 750 – 770 tysięcy. Do potwierdzenia aktywnej infekcji konieczne jest wykazanie obecności materiału genetycznego wirusa. Odsetek osób w populacji Polski, u których występują zarówno przeciwciała, jak i materiał genetyczny wirusa, wynosi ok. 0,6%, co pozwala oszacować liczbę zakażonych na ok. 231 tys. osób.

Zapadalność w 2012 r. wynosiła 5,95/100.000 osób, ale w 2013 r. odnotowano 2 642 nowe incydenty zakażenia HCV, co oznacza średnio 7 nowych przypadków na każde 100 tys. osób. Według różnych źródeł rocznie w Polsce rozpoznaje się obecnie około 2 000 – 2 300 nowych zakażeń wirusem HCV.

Według NFZ całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r. ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 we wszystkich rodzajach świadczeń w okresie od stycznia 2012 r. do września 2014 r. wahała się od 34 946 do 32 312 osób. Natomiast całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym zrealizowano świadczenia w ramach obowiązującego programu lekowego w analogicznym okresie wynosi od 6 962 do 6 708.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) refundacją objęte są monoterapie interferonami pegylowanymi alfa, interferony rekombinowane alfa, interferon naturalny oraz terapie skojarzone interferonami alfa z rybawiryną oraz terapie trójlekowe PegIFN α +RBV z telaprevirem lub PegIFN α +RBV z boceprevirem.

Populacja pacjentów	Leczenie w/g ChPL*	Komparator
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Viekirax + Exviera	nieleczeni :PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna	nieleczeni :PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna*	nieleczeni :PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna*	nieleczeni :PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV
Genotyp 4, bez marskości wątroby	Viekirax + rybawiryna	nieleczeni/po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN α +RBV

Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + rybawiryna	nieleczeni/po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN α +RBV
---	-----------------------	--

Aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia:

- Genotyp 1. Pacjenci nieleczeni: PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV,
- Genotyp 1. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV,

Pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do interferonu nie są objęci dotychczas obowiązującym programem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Wnioskowany program obejmuje leczeniem pacjentów z włóknieniem wątroby w skali Schauera od stopnia 1 włącznie.

Leczenie w populacji docelowej

Celem podejmowanego leczenia jest eradykacja wirusa HCV, co zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Leczenie w populacji zgodnej z aktualnym programem

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW typu C leczeni są w ramach programu lekowego B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”, gdzie dorosłym w pierwszej linii leczenia podaje się terapię skojarzoną interferonu pegylowanego (PegIFN α) z rybawiryną (RBV) lub interferon w monoterapii (pacjentom dializowanym, przed lub po przeszczepach narządowych oraz w przypadku nadwrażliwości albo przeciwwskazań do rybawiryny).

Terapię skojarzoną PegIFN α z RBV podaje się także pacjentom przed i po przeszczepach narządowych oraz przy współistniejącym zakażeniu HCV i HIV oraz w drugiej linii leczenia pacjentom z nawrotem zakażenia i w przypadku progresji choroby.

W drugiej linii leczenia, pacjentom po niepowodzeniu terapii interferonem z rybawiryną (a ze stwierdzonym włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera) podawane są inhibitory proteazy serynowej (telaprewir (TPV) oraz boceprewir (BOC)) w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną (terapia podstawowa). Terapię trójlekową (z telaprewirem lub boceprewirem) stosuje się również u pacjentów nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Literatura wymienia stosowane schematy terapeutyczne:

Terapia dwulekowa zawierał

- PegIFN α +RBV (PR). Długość terapii podano w tygodniach, np. podawanie przez 48 tyg. (PR48).

Terapia trójlekowa z telaprewirem (TVR) (TVR+PR - TVR+PegIFN α +RBV) stosowana może być w następujących schematach:

- T12PR24 - TVR+PegIFN α +RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α +RBV przez 12 tyg.
- T12PR48 - TVR+PegIFN α +RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α +RBV przez 36 tyg.
- T12PR24-48 - TVR+PegIFN α +RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFN α +RBV przez 12 lub 36 tyg.

Terapia trójlekowa z boceprewirem (BOC) (BOC+PR; BOC+PegIFN α +RBV) może być stosowana w schematach:

- PR4/PRB24 - PegIFN α +RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFN α +RBV przez 24 tyg.

- PR4/PRB44 - PegIFN α +RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFN α +RBV przez 44 tyg.
- PR4/PRB32+PR12- PegIFN α +RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFN α +RBV przez 32 tyg.; następnie 12 tyg. leczenia dwulekowego PegIFN α +RBV.

Leczenie w populacji zgodnej z wnioskowanym programem

Wniosek refundacyjny dotyczy leczenia produktem Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2).

Do programu mają być kwalifikowani dorośli świadczeniobiorcy, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby i spełniający poniższe kryteria:

1. występowanie włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuer'a (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby lub z wykorzystaniem elastografii).
2. potwierdzona obecność zakażenia genotypem 1 (lub genotypem 4 HCV),
3. lub przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby.

Proponowane schematy terapeutyczne zawierają:

- Viekirax+Exviera \pm RBV - parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dasabuwir \pm RBV przez 12 tyg.
- Viekirax+Exviera \pm RBV (24) - parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dasabuwir \pm RBV przez 24 tyg.

Pacjenci z przeciwwskazaniem do interferonu nie są objęci dotychczas obowiązującym programem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Wnioskowany program obejmie leczeniem pacjentów z włóknieniem wątroby w skali Schauera od stopnia 1 włącznie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wnioskowany produkt leczniczy Exviera zawiera 250 mg dazabuwiru w każdej tabletkce.

Wskazania do stosowania dla produktu Exviera obejmują leczenie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych

Nie zaleca się stosowania produktu Exviera w monoterapii.

Zalecana dawka dazabuwiru to 250 mg (jedna tabletkka) dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Mechanizm działania: dazabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa.

Podawanie w skojarzeniu dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciwwirusowo, o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Exviera, zależnie od populacji docelowej podaje się go w skojarzeniu, a czas trwania leczenia przewidziano, jak poniżej:

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Viekirax + Exviera	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + Exviera + rybawiryna*	24 tygodnie (patrz punkt 5.1)
Genotyp 4, bez marskości wątroby	Viekirax + rybawiryna	12 tygodni
Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + rybawiryna	24 tygodnie

* Uwaga. U pacjentów z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru + dazabuwir) badano odrębnie w poszczególnych populacjach.

POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, BEZ MARSKOŚCI, (Viekirax/Exviera±RBV)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono z zastosowaniem wyników 8 badań RCT (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, TURQUOISE II, MALACHITE I, MALACHITE II) z czego połowa była przeprowadzona z podwójnym zaślepieniem, reszta w otwartej próbie, i jednego nRCT (Lalezari 2014):

- ocenionych na 2-5/5 w skali Jadad i jedno 5/8 w skali NICE;
- przeprowadzonych na próbie 2804 pacjentów;
- z okresem interwencji 12-24 tyg. i 60-72 tyg. okresem obserwacji;

Pacjenci nieleczeni

Skuteczność kliniczna

genotyp 1a

Istotnie statystyczną przewagę schematu ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru + dazabuwir +RBV wskazało bezpośrednie porównanie terapii Viekirax/Exviera+RBV wobec schematu trójlekowego z TPV - T12PR24-48:

- SVR 12– [redacted]; RB [95% CI] [redacted]; [redacted]; [redacted];
- nawrotu nie odnotowano w żadnej z grup.

Istotnie statystyczną przewagę schematu Viekirax/Exviera+RBV wskazało bezpośrednie porównanie terapii wobec schematu Viekirax/Exviera:

- SVR 12 - 97% vs 90,2%, RR = 1,07 [1,02; 1,14]; NNT = 15 [9; 67];
- SVR 12 - 97% vs 86,3% w subpopulacji z włóknieniem umiarkowanym F2–F3, RR = 1,13 [1,01; 1,25]; NNT = 10 [5; 66].

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- nawrotu choroby;
- przełomu wirusologicznego;
- SVR 12 - 97% vs 86,3% w subpopulacji z włóknieniem F0-F1.

genotyp 1b

Istotnie statystyczną przewagę schematu Viekirax/Exviera±RBV wobec schematu trójlekowego z TPV - wskazało bezpośrednie porównanie terapii:

- Viekirax/Exviera+RBV vs schemat trójlekowy z TPV (T12PR24-48)

- SVR 12– [redacted]; RB [95% CI] [redacted]; [redacted]; [redacted];
- przełom wirusologiczny - [redacted]; RB [95% CI] [redacted]; [redacted];

- Viekirax/Exviera vs schemat trójlekowy z TPV (T12PR24-48)

- SVR 12– [redacted]; RB [95% CI] [redacted]; [redacted];
- przełom wirusologiczny - [redacted] vs [redacted]; RB [95% CI] [redacted]; [redacted];

Istotności statystycznej nie uzyskała różnica wyników dla porównania Viekirax/Exviera+RBV vs Viekirax/Exviera:

- SVR 12;
- nawrotu choroby;
- przełomu wirusologicznego.

Bezpieczeństwo

Porównanie Viekirax/Exviera±RBV vs TVR+PR

Viekirax/Exviera+RBV

Istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z TVR+PR było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych(AE) ogółem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
- AE związane z leczeniem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
- SAE ogółem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
- SAE związane z leczeniem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - anemia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - astenia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - bóle mięśni: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - gorączka: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - łysienie: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - neutropenia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - nudności: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - spadek apetytu: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];
 - świąd: RR [95%CI] [redacted]; [redacted];

- świąd odbytu: RR [95%CI] [redacted]
- wymioty: RR [95%CI] [redacted]
- wysypka: RR [95%CI] [redacted]
- zawroty głowy niesystemowe: RR [95%CI] [redacted]
- zmęczenie: RR [95%CI] [redacted]

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- zgony;
- szczegółowe działania niepożądane: kaszel, biegunka, ból głowy;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu 3 lub 4; AST w stopniu 3 lub 4; bilirubina całkowita w stopniu 3 lub 4.

Viekirax/Exviera

Istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z TVR+PR było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych(AE) ogółem: RR [95%CI] [redacted]
- AE związane z leczeniem: RR [95%CI] [redacted]
- SAE ogółem: RR [95%CI] [redacted]
- SAE związane z leczeniem: RR [95%CI] [redacted]
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - anemia: RR [95%CI] [redacted]
 - astenia: RR [95%CI] [redacted]
 - bóle mięśni: RR [95%CI] [redacted]
 - gorączka: RR [95%CI] [redacted]
 - kaszel: RR [95%CI] [redacted]
 - łysienie: RR [95%CI] [redacted]
 - neutropenia: RR [95%CI] [redacted]
 - nudności: RR [95%CI] [redacted]
 - spadek apetytu: RR [95%CI] [redacted]
 - świąd: RR [95%CI] [redacted]
 - świąd odbytu: RR [95%CI] [redacted]
 - wymioty: RR [95%CI] [redacted]
 - wysypka: RR [95%CI] [redacted]
 - zawroty głowy niesystemowe: RR [95%CI] [redacted]
 - zmęczenie: RR [95%CI] [redacted]

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- szczegółowe działania niepożądane: biegunka, ból głowy;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu 3 lub 4; AST w stopniu 3 lub 4; bilirubina całkowita w stopniu 3 lub 4.

W obu grupach nie odnotowano zdarzeń w zakresie zgonów i wystąpienia wpływ na wątrobę: ALT w stopniu 3 lub 4.

Porównanie bezpośrednie terapii Viekirax/Exviera+RBV vs Viekirax/Exviera

genotyp 1a

Istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE ogółem: RR [95% CI] 1,12 [1,02; 1,22]; NNH = 10 [5; 47]
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - bezsenność: RR [95% CI] 2,18 [1,15; 4,13]; NNH = 10 [5; 103];

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- SAE ogółem;
- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE;
- działań niepożądanych szczegółowych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów: zmęczenie, ból głowy, świąd, biegunka, astenia, drażliwość;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu ≥ 3 ; bilirubina całkowita w stopniu ≥ 3 .

Nie odnotowano przypadków Wpływu na wątrobę: AST w stopniu ≥ 3 .

genotyp 1b

Istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE ogółem: RR [95% CI] 1,19 [1,06; 1,34]; NNH = 7 [4; 21];
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - nudności: RR [95% CI] 2,54 [1,21; 5,37]; NNH = 15 [8; 62];
 - świąd: RR [95% CI] 2,26 [1,14; 4,48]; NNH = 15 [8; 75];
 - bezsenność: RR [95% CI] 2,7 [1,16; 6,29]; NNH = 17 [9; 89];
- wpływ na wątrobę: bilirubina całkowita w stopniu ≥ 3 : RR [95% CI] 11,94 [1,57; 91,02]; NNH = 19 [11; 51].

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- SAE ogółem;
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów: zmęczenie, ból głowy, biegunka, astenia, drażliwość.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków:

- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE;
- wpływu na wątrobę: AST w stopniu ≥ 3 .

Porównanie Viekirax/Exviera+RBV vs PLC

Istotnie statystycznie większe w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z PLC było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych(AE) ogółem RR = 1,19 [1,08; 1,32]; NNH = 7 [4; 15]
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów
 - nudności: RR [95%CI] 1,78 [1,16; 2,74]; NNH = 9 [5; 25];
 - świądu: RR [95%CI] 4,45 [1,98; 10,01]; NNH = 7 [5; 11];
 - bezsenności: RR [95%CI] 1,84 [1,02; 3,31]; NNH = 15 [8; 84];
 - biegunki: RR [95%CI] 1,97 [1,07; 3,64]; NNH = 14 [8; 57];
 - astenii: RR [95%CI] 3,17 [1,40; 7,22]; NNH = 12 [8; 24].
- wpływ na wątrobę- mniejszy:
 - ALT w stopniu 3. lub 4: RR [95%CI] 0,19 [0,06; 0,65]; NNT = 28 [15; 381]

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- SAE (ciężkie zdarzenia niepożądane, *ang. serious adverse events*) ogółem;
- przerwania terapii spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych (AE, *ang. adverse events*);
- szczegółowe działania niepożądane: zmęczenie, ból głowy, wysypka, ból mięśni;
- wpływ na wątrobę: AST w stopniu 3. lub 4.; bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV (Viekirax/Exviera+RBV vs T12PR24-48)

Skuteczność kliniczna

Istotność statystyczną uzyskano dla wyników porównania terapii Viekirax/Exviera+RBV wobec schematu trójlekowego z TPV - T12PR24-48

- SVR 12 – [redacted] RB [95% CI] [redacted]
- przełom wirusologiczny – [redacted] %
- SVR 12 gt 1b - [redacted] vs [redacted] RB [95% CI] [redacted]
- SVR 12 z włóknieniem F0-F1 - [redacted] vs [redacted]
- SVR 12 z włóknieniem F2-F3 - [redacted] vs [redacted]

Brak istotności statystycznej dla różnic wyników:

-Viekirax/Exviera+RBV vs T12PR24-48:

- nawrót choroby;
- SVR 12 gt 1a;

-Viekirax/Exviera+RBV vs Viekirax/Exviera:

- SVR 12 gt 1b;
- SVR 12 gt 1b z włóknieniem F0-F1 i F2-F3.

Dla pozostałych punktów końcowych wyników nie badano.

Bezpieczeństwo

Porównanie Viekirax/Exviera±RBV vs TVR+PR

Istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z TVR+PR było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych(AE) ogółem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
- AE związane z leczeniem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
- SAE ogółem: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
- działania niepożądane szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - anemia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - astenia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - bezsenność: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - bóle mięśni: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - ból stawów: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - gorączka: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - kaszel: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - łysienie: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - neutropenia: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - nudności: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - spadek apetytu: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - świąd: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - świąd odbytu: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - wymioty: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - wysypka: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - zawroty głowy niesystemowe: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]
 - zmęczenie: RR [95%CI] [redacted]; [redacted]

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- SAE związane z leczeniem;
- szczegółowe działania niepożądane: ból głowy, dreszcze, zapalenie nosogardzieli;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu 3 lub 4; AST w stopniu 3 lub 4; bilirubina całkowita w stopniu 3 lub 4.

Porównanie Viekirax/Exviera+RBV vs PLC

Istotnie statystycznie większe w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z PLC było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem RR = 1,11 [1,00; 1,22]; NNH = 11 [5; 181];
- działania niepożądane szczegółowe (AE) występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:
 - świąd: RR [95%CI] 2,68 [1,09; 6,59]; NNH = 11 [6; 36];

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- SAE (ciężkie zdarzenia niepożądane, *ang. serious adverse events*) ogółem;
- przerwania terapii spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych (AE, *ang. adverse events*);
- szczegółowych działań niepożądanych: zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność, biegunka, astenia, duszność, ból mięśni, kaszel;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu 3. lub 4.; AST w stopniu 3. lub 4.; bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.

genotyp 1b

Porównanie Viekirax/Exviera+RBV vs Viekirax/Exviera

Istotnie statystycznie większe w grupie stosującej schemat Viekirax/Exviera+RBV w porównaniu z Viekirax/Exviera było:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczegółowych AE ($\geq 10\%$ pacjentów):
 - Zmęczenie: RR [95% CI] 2,02 [1,16; 3,51]; NNH = 6 [3; 24];
 - Nudności: RR [95% CI] 3,31 [1,38; 7,90]; NNH = 6 [4; 20];
 - Bezsenność: RR [95% CI] 4,52 [1,33; 15,35]; NNH = 8 [5; 32];
 - Anemia: RR [95% CI] 21,91 [1,30; 368,58]; NNH = 9 [5; 23];
- Wpływ na wątrobę:
 - całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 .: RR [95% CI] 17,74 [1,04; 302,95]; NNH = 11 [6; 38].

Istotności statystycznej nie uzyskały różnice wyników dla:

- AE ogółem;
- SAE ogółem;
- Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE;
- Szczegółowe AE ($\geq 10\%$ pacjentów): ból głowy, świąd, biegunka, astenia;
- Wpływ na wątrobę: AST w stopniu ≥ 3 .

W żadnej z grup nie odnotowano: wpływu na wątrobę: hemoglobina w stopnia 3. lub 4., ALT w stopniu ≥ 3 .

Pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV (Viekirax/Exviera+RBV(12));

Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu Viekirax/Exviera+RBV w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, bez marskości wynosiło:

- AE ogółem: 92,1%;
- SAE ogółem: 5,3%;
- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE: 2,6%;

- szczegółowe AE ($\geq 10\%$): zmęczenie [redacted], ból głowy [redacted], nudności [redacted], bezsenność [redacted], wysypka [redacted], drażliwość [redacted], anemia [redacted], wymioty [redacted], ból stawów [redacted], niepokój [redacted];
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu ≥ 3 . [redacted]; AST w stopniu ≥ 3 . [redacted]; całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 . [redacted]

POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, Z MARSKOŚCIĄ, (Viekirax/Exviera+RBV(12); Viekirax/Exviera+RBV(24))

Pacjenci nieleczeni

Skuteczność kliniczna

- SVR 12 wynosił 94,2% dla 12 tyg. terapii i 94,6% dla 24 tyg. terapii;
- nawrót choroby odnotowano u 4,7% dla 12 tyg. terapii i 1,4% dla 24 tyg. terapii.

W żadnej z grup nie odnotowano przełomu wirusologicznego.

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV (Viekirax/Exviera+RBV(12); Viekirax/Exviera+RBV(24))

Skuteczność kliniczna

- SVR 12 wynosił 90,2% dla 12 tyg. terapii i 96,9% dla 24 tyg. terapii; różnica była istotna statystycznie RR = 0,93 [0,87; 0,996]; NNH = 10 [6; 23];
- przełom wirusologiczny – 0,8% vs 3%;
- nawrót wystąpił tylko w grupie leczonej przez 12 tyg. - 6,8%.

Bezpieczeństwo:

Pacjenci nieleczeni oraz Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV

Istotność statystyczną różnic w wynikach odnotowano w zakresie:

- szczegółowe AE ($\geq 10\%$ pacjentów):
 - zmęczenie: RR [95% CI] 0,70 [0,55; 0,90]; NNT = 8 [5; 25];
 - duszność: RR [95% CI] 0,47 [0,24; 0,93]; NNT = 16 [9; 164];
- wpływ na wątrobę: całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 .: RR [95% CI] ,57 [1,25; 5,30]; NNH = 12 [7; 39].

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano w zakresie:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE,
- szczegółowe AE ($\geq 10\%$): ból głowy, Nudności, Świąd, Bezsenność, Biegunka, Astenia, Wysypka, Kaszel, Drażliwość, Anemia;
- wpływ na wątrobę: ALT w stopniu ≥ 3 ., AST w stopniu ≥ 3 .

POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, BEZ WZGLĘDU NA MARSKOŚĆ WĄTROBY

Pacjenci nieleczeni

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej PegIFN α +RBV (Viekirax/Exviera+RBV(12); Viekirax/Exviera+RBV(24))

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

POPULACJA PACJENTÓW Z KOINFEKCJA HIV, Viekirax/Exviera+RBV

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono wykorzystując wyniki badania RCT II/III fazy (TURQUOISE I Sulkowski 2014, Wyles 2014a, Wyles 2014b), w układzie grup równoległych, przeprowadzonego metodą otwartej próby:

- ocenionego na 2/5 w skali Jadad;
- przeprowadzonego na próbie 63 pacjentów z gt 1, leczonych i po niepowodzeniu terapii dwulekowej; marskość – 19% populacji;
- z okresem interwencji 12-24 tyg. i 60 tyg. okresem obserwacji;
- z niejasną hipotezą.

Skuteczność

- SVR 12 uzyskało 93,5%, a SVR 24 uzyskało 90,6% pacjentów (w tym gt1a – 92,6%, gt1b – 100% oraz dla 24 tyg. leczenia odpowiednio gt1a – 89,7% i gt1b – 100%); różnica wyników nieistotna statystycznie;
- nawrót choroby – wystąpił u 1 pacjenta (3,2%) w ramieniu Viekirax/Exviera+RBV(12) – z gt1a;
- przełom wirusologiczny – nie odnotowano.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu Viekirax/Exviera+RBV wobec terapii dwulekowej PegIFN α +RBV i terapii trójlekowej z BOC lub TVR, gdzie średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił 34%, 63% i 74% a SVR24 wynosił odpowiednio 24%, 63% i 74%.

Bezpieczeństwo

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło 90% w grupie 12 tyg. terapii Viekirax/Exviera+RBV oraz 88% dla 24 tyg. terapii; różnica wyników nieistotna statystycznie;
- SAE ogółem – nie odnotowano;
- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE - nie odnotowano.

Szczegółowe AE - wyniki porównania pomiędzy grupami nieistotne statystycznie:

- zmęczenie - 58,1% w grupie Viekirax/Exviera+RBV 12 oraz 37,5% w grupie Viekirax/Exviera+RBV (24);
- ból głowy - 19,4% i 12,5%;
- nudności - 16,1% i 18,8%;
- świąd - 19,4% - 6,3%;
- bezsenność - 16,1% i 21,9%;
- zażółcenie oczu - 16,1% i 3,1%;
- infekcja górnych dróg oddechowych - 12,9% i 15,6%;
- biegunka - 3,2% i 12,5%;

- kaszel - 6,5% i 15,6%.

Wpływ na wątrobę:

- ALT w stopniu ≥ 3 – 0% w obu grupach;
- całkowita bilirubina w stopniu ≥ 3 - 35,5% i 18,8%.

Wyniki porównania pośredniego schematu Viekirax/Exviera+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w porównaniu do terapii trójlekowej z BOC oraz TVR, jak również terapii dwulekowej PegIFN α +RBV wskazały korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii Viekirax/Exviera+RBV, gdzie odsetek:

- AE ogółem dla schematu z BOC wynosił 98,4%, z TVR 100%, a dla PegIFN α +RBV średnio 97%;
- SAE ogółem odpowiednio - BOC - 17,2%, TVR - 18,4%, a dla PegIFN α +RBV średnio 17%;
- utrata z powodu AE - BOC - 20,3%, TVR - 7,9%, a dla PegIFN α +RBV średnio 18%;
- świąd - BOC - 18,8%, TVR - 39,5%, a dla PegIFN α +RBV średnio 7%;
- biegunka - BOC -28,1%, TVR - 23,7%, a dla PegIFN α +RBV średnio 24%;
- nudności - BOC -40,6%, TVR - 34,2%, a dla PegIFN α +RBV średnio 27%.

POPULACJA PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY, Viekirax/Exviera+RBV 24

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników jednoramiennego badania nRCT klinicznego II fazy CORAL I (Kwo 2014, Mantry 2014):

- ocenionego na 5/8 w skali NICE;
- przeprowadzonego na próbie 34 pacjentów z gt 1 HCV;
- z okresem interwencji 24 tyg. i 72 tyg. okresem obserwacji;
- z niejasną hipotezą.

Skuteczność

- SVR 12 – uzyskało 97,1% pacjentów (96,6%) z gt 1a i 100%) z gt 1b);
- SVR 24 – uzyskało 97,1% pacjentów (96,6%) z gt 1a i 100%) z gt 1b);
- nawrót – wystąpił u 2,9% pacjentów (1 pacjent z genotypem 1a).

Wyniki porównania pośredniego schematu Viekirax/Exviera+RBV stosowanego przez 24 tyg. wobec terapii dwulekowej PegIFN α +RBV wskazało na wyższą efektywność kliniczną schematu Viekirax/Exviera+RBV 24, gdzie odsetek odpowiedzi dla terapii dwulekowej wyniósł 35% dla kointerwencji z cyklosporyną i 29% dla kointerwencji z takrolimusem INF 2a oraz 32% dla INF 2b.

Bezpieczeństwo

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiło 97%;
- ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 6%;
- przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE – 3%;

Szczegółowe AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów:

- zmęczenie 50%;
- ból głowy 44,1%;
- kaszel 32,4%;
- nudności 23,5%;
- bezsenność i biegunka po 26,5%;
- astenia 23,5%;
- anemia 29,46%;
- skurcz mięśni i wysypka po 20,6%;
- ból pleców, zawroty głowy, obrzęk odwodowy, katar po 17,6%;
- ból brzucha, gorączka, niepokój, duszność wysiłkowa po 14,7%;

- oraz po 11,8 %: ból w nadbrzuszu, wymioty, drażliwość, infekcja dróg moczowych, zmniejszenie apetytu, depresja, ból gardła

Wpływ na wątrobę:

- hemoglobina w stopniu ≥ 3 - 2,9%);
- ALT i AST w stopniu ≥ 3 - po 0 0,0%;
- całkowita bilirubina w stopniu >3 - 5,8%);
- ALP $>1,5$ x ULN - 14,7%;

Wyniki porównania pośredniego schematu Viekirax/Exviera+RBV względem terapii dwulekowej (PegIFN α +RBV 48) było możliwe wyłącznie w odniesieniu do anemii oraz nudności, gdzie uzyskano wyniki:

- anemii - 29,4% dla terapii Viekirax/Exviera+RBV wobec 78-90% (gt 1/3) i 94% (gt 1/4) dla terapii dwulekowej;
- nudności - 23,5% dla terapii Viekirax/Exviera+RBV wobec 27,8% - 30,0% dla terapii dwulekowej.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Podsumowując ocenioną w badaniach możliwość uzyskania efektu zdrowotnego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) stosowania Exviery we wnioskowanej populacji należy mieć na uwadze, że na niepewność uzyskanych wyników wpływają następujące czynniki:

- populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do analizy klinicznej jest tylko częściowo zgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego przez MZ projektu programu lekowego. Różnica dotyczy populacji pacjentów po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 4. oraz ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 4 z lub bez wyrównanej marskości wątroby i HIV-1, którzy nie zostali objęci kryteriami włączenia;
- wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, które nie zostały dotychczas opublikowane pełnotekstowo;
- jakość części badań włączonych do analizy wnioskodawcy została nisko oceniona z powodu niejasności co do prawidłowości przeprowadzenia randomizacji i przeprowadzenie metodą otwartej próby;
- należy mieć na uwadze, że populacja docelowa proponowana w projekcie programu lekowego obejmuje pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy dotychczas nie mogli być objęci leczeniem w ramach obowiązującego programu;
- ze względu na brak badań RCT w populacji pacjentów z genotypem 1 porównujących terapię Viekirax/Exviera \pm RBV z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFN α +RBV) wykorzystano wyniki porównania pośredniego.
- w przypadku populacji pacjentów z genotypem 4 ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników z poszczególnych badań

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym (do osiągnięcia 100 lat lub do zgonu pacjenta) z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności, dla populacji uwzględniającej pacjentów z HCV z genotypem 1a, 1b. Dla każdego z genotypów przeprowadzono analizy w zależności od poziomu zwłóknienia wątroby (F0-F1, F2-F3, F4) oraz historii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni i pacjenci wcześniej nieleczeni).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że:

- stosowanie schematu Viekirax/Exviera/Viekirax+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1, ze stanem zwłóknienia wątroby F0-F4).
- stosowanie schematu Viekirax/Exviera/Viekirax+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach z wyjątkiem porównania do BOC + PegIFN α + RBV w populacji pacjentów z genotypem 1b z

stanem zwłóknienia wątroby F4/CC gdzie terapia Viekirax/Exviera+/-RBV uzyskuje większy efekt i generuje mniejsze koszty.

- stosowanie schematu Viekirax/Exviera/Viekirax+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1, ze stanem zwłóknienia wątroby F0-F4).
- stosowanie schematu Viekirax/Exviera/Viekirax +/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach z wyjątkiem porównania do BOC + PegIFN α + RBV w populacji pacjentów z genotypem 1b ze stanem zwłóknienia wątroby F4/CC gdzie terapia Viekirax/Exviera+/-RBV uzyskuje większy efekt i generuje mniejsze koszty.

Opłacalność terapii Viekirax/ Viekirax/Exviera \pm RBV względem komparatorów, z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS ilustruje poniższa tabela (E/N – efektywne/nieefektywne)

Genotyp HCV	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN	TVR	BOC	IFN	TVR	BOC	IFN	TVR	BOC
Pacjenci wcześniej nieleczeni									
gtp1a	N	E	N	E	E	E	N	N	N
gtp 1b	N	N	N	E	E	E	E	E	E
gtp 4	N	-	-	E	-	-	N	-	-
Pacjenci wcześniej leczeni									
gtp 1a	E	E	E	E	E	E	N	N	N
gtp 1b	E	E	E	E	E	E	E	E	E
gtp 4	E	-	-	E	-	-	E	-	-

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii Viekirax/Exviera/Viekirax+/-RBV:

z perspektywy NFZ

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej:

z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 162 508 () PLN/QALY, 103 817 () PLN/QALY oraz 172 195 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR+PegIFN α + RBV wynosi 135 581 () PLN/QALY, 88 202 () PLN/QALY oraz 227 448 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC+PegIFN α + RBV wynosi 157 972 () PLN/QALY, 102 527 () PLN/QALY oraz 169 269 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 174 318 () PLN/QALY, 112 054 () PLN/QALY oraz 110 790 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR+PegIFN α + RBV wynosi 161 494 () PLN/QALY, 107 264 () PLN/QALY oraz 102 543 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 158 646 () PLN/QALY, 102 875 () PLN/QALY oraz 46 471 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów leczonych wcześniej:

z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 96 518 () PLN/QALY, 58 297 () PLN/QALY oraz 144 024 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 53 219 () PLN/QALY, 30 963 () PLN/QALY oraz 182 766 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 52 975 () PLN/QALY, 29 519 () PLN/QALY oraz 143 793 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 94 856 () PLN/QALY, 58 037 () PLN/QALY oraz 55 253 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 52 183 () PLN/QALY, 31 084 () PLN/QALY oraz 26 146 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 52 095 (39 078) PLN/QALY, 29 647 () PLN/QALY oraz jest () odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

z perspektywy wspólnej: NFZ i pacjenta

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej:

z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 157 144 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 130 562 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 152 843 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 169 043 () PLN/QALY, 108 328 () PLN/QALY oraz 105 071 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 156 755 () PLN/QALY, 103 814 () PLN/QALY oraz 97 131 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 153 588 () PLN/QALY, 99 262 () PLN/QALY oraz 40 874 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii Viekirax/Exviera/Viekirax+/-RBV:

w populacji pacjentów leczonych wcześniej:

z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 90 586 () PLN/QALY, 54 110 () PLN/QALY oraz 137 548 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 47 872 () PLN/QALY, 27 070 () PLN/QALY oraz 176 670 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 47 170 () PLN/QALY, 25 400 () PLN/QALY oraz 137 437 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 89 018 () PLN/QALY, 53 862 () PLN/QALY oraz 48 829 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 46 976 () PLN/QALY, 27 208 () PLN/QALY oraz 20 136 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 46 427 () PLN/QALY, 25 546 () PLN/QALY oraz jest () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

Poniżej przedstawiono oszacowanie ceny progowej zbytu netto produktu leczniczego Exviera/Viekirax przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY z perspektywy NFZ:

Genotyp HCV	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN	TVR	BOC	IFN	TVR	BOC	IFN	TVR	BOC
gtp 1a									
gtp 1b									
gtp 1a									
gtp 1b									

Na niepewność oszacowań oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii rzutuje m.in.:

- nie uwzględnienie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV oraz pacjentów po przeszczepie wątroby;
- nie uwzględnienie ewentualnych rabatów lub umów podziału ryzyka;
- brak badań RCT w populacji pacjentów z genotypem 1 porównujących terapię Viekirax/Exviera±RBV z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFNα+RBV) i wykorzystanie wyników porównania pośredniego.
- w populacji pacjentów z genotypem 4 ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników badań.
- nie uwzględniono zapisów projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” dotyczących ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o genotypie 1 (pacjenci uprzednio leczeni bez wyrównanej marskości wątroby), ze względu na obecność randomizowanych badań klinicznych (badanie Malachite II) dowodzących wyższości terapii Viekirax/Exviera//Viekirax+/-RBV nad obecnie refundowaną terapią (TVR+PegIFNα+RBV), nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o: genotypie 1 (pacjenci uprzednio nieleczeni), genotypie 1 (pacjenci uprzednio leczeni z wyrównaną marskością wątroby) ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii Viekirax/Exviera//Viekirax+/-RBV nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto dla produktów Exviera/Viekirax w populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o genotypie 1b pacjentów uprzednio nieleczonych, oszacowana łącznie dla produktu Exviera/Viekirax z perspektywy płatnika bez RSS i (z RSS) wynosi około [redacted], z umiarkowanym włóknieniem [redacted] i z łagodnym włóknieniem [redacted] PLN.

W populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o genotypie 1b pacjentów uprzednio leczonych, z wyrównaną marskością wątroby, oszacowana cena zbytu netto łącznie dla produktu Exviera/Viekirax wynosi z perspektywy płatnika bez RSS i (z RSS) około [redacted] PLN.

Cena progowa produktu leczniczego Exviera i Viekirax liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)/§ 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), liczona dla powyższych subpopulacji jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej, w 5-letnim horyzoncie czasowym. W scenariuszu prognozowanym przyjęto 100% przejście rynku przez technologię wnioskowaną z uwagi na założenie dotyczące stosowania najskuteczniejszej z dostępnych terapii.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził w oparciu o dane sprzedażowe dotyczące sprzedaży leków stosowanych dotychczas w leczeniu WZW C w Polsce, uwzględnił pacjentów nieleczonych obecnie ze względu na brak możliwości terapeutycznych (410 osób) i otrzymał liczebność ma poziomie około 2240 osób, przy czym w pierwszym roku refundacji będzie to około 3620 (maksymalnie 4133).

Wyniki analizy inkrementalnej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariantie podstawowym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie około [redacted] w pierwszym roku analizy, natomiast w kolejnych latach analizy wzrost całkowitych wydatków będzie niższy i wyniesie od około [redacted], w zależności od roku analizy. W wariantie minimalnym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie od [redacted], natomiast w wariantie maksymalnym od [redacted], w zależności od roku analizy.

Wnioskodawca zakłada, że spadek wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach scenariusza prognozowanego analizy związany jest ze zmniejszeniem zapotrzebowania na kolejne linie terapii w kolejnych latach, wynikającym z wysokiej skuteczności analizowanej terapii.

Agencja wykonała obliczenia własne, gdzie przyjęto alternatywną cenę za opakowanie komparatorów (boceprewir, telaprewir, interferon alfa, interferon alfa 2a, 2b oraz peginterferon alfa 2a, 2b), uwzględniając instrumenty podziału ryzyka.

Zaktualizowane wyniki analizy inkrementalnej, uwzględniające instrumenty podziału ryzyka wskazują, że objęcie refundacją produktów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości od około [redacted], w zależności od roku analizy.

W porównaniu do wyników analizy podstawowej stanowi to wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego od [REDAKTOWANE]

Ponadto na podstawie przekazanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych w 2014 roku interferonami w ramach obecnie finansowanego programu lekowego oraz założeń epidemiologicznych przedstawionych przez BIA, liczebność populacji z HCV z genotypem 1 lub 4 oraz stopniem zwłóknienia ≥ 1 oszacowano na 5 488 pacjentów. Oszacowanie należy uznać jako wariant maksymalny analizy ze względu na uwzględnienie pacjentów kontynuujących leczenie z roku poprzedniego oraz rozpoczynających leczenie w danym roku.

Na niepewność oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją wnioskowanej technologii rzutuje:

- brak jest dostępnych i wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania lub nietolerancją interferonu. Na podstawie opinii przekazanej przez [REDAKTOWANE] obliczono że skumulowana liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania terapii interferonowej wynosi 1193, (149 pacjentów rocznie oczekujących na leczenie, przy czym nie uwzględniono zwiększonej śmiertelności w populacji oczekujących na leczenie).
- należy oczekiwać, że wszyscy ci pacjenci dotychczas nie objęci leczeniem w ramach programu ze względu na brak możliwości terapeutycznych zostaną kwalifikowani do terapii bezinterferonowej w większości w pierwszym roku refundacji, następnie ich liczebność ustali się na stałym poziomie.
- uwzględniono dane epidemiologiczne, jednak liczebność populacji docelowej w materiałach wnioskodawcy wyznaczono przede wszystkim na podstawie danych sprzedażowych z lat 2008–2012.
- ilość i charakter przyjętych w analizie wnioskodawcy wpływu na budżet założeń nie pozwala wiarygodnie wnioskować o skali wzrostu kosztów leczenia wzw C.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez Wnioskodawcę w analizach dołączonych do wniosku w niewielkim stopniu dzieli ryzyko finansowe płatnika publicznego i ma miejsce tylko w niektórych populacjach i względem wybranych komparatorów. A ze względu na krótki czas obserwacji ocenianej technologii wskazane byłoby dołączenie instrumentu dzielenia ryzyka uzależniającego wartość refundacji wnioskowanej technologii od jej efektywności zdefiniowanej jako brak nawrotu po 6 lub 12 miesiącach od zakończenia terapii (zwrot całości lub części kosztów terapii przy nawrocie choroby) lub zobowiązującego podmiot odpowiedzialny do sfinansowania kolejnych linii leczenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji wskazuje potrzebę zmian we wnioskowanym programie (dodatkowo, poza określającymi populację docelową).

- Wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL 2015, 2014), Polskiej Grupy Ekspertów HCV (z 2014 r.), Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2014) w ramach badań diagnostycznych osób z infekcją HCV wskazują możliwość zastosowania różnych metod oceny występowania zwłóknienia wątroby: biopsję wątroby, obrazowanie lub nieinwazyjne markery. Zgodnie z rekomendacją EASL 2014 pomiar sztywności wątroby, jak i ugruntowane biomarkery zwłóknienia uzyskują dobre wyniki w identyfikacji występowania zwłóknienia wątroby lub braku zwłóknienia.

- Obecnie są dostępne metody badawcze, nie wymagające wykonania biopsji, pozwalające na określenie stopnia zaawansowania włóknienia wątroby (np. wykonywane techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa), które spełniają kryteria wymagane we wnioskowanym programie tak, by można stwierdzić występowanie włóknienia w stopniu co najmniej 1 według 5-stopniowej skali od 0 do 4.
- Na potrzeby kwalifikacji do wnioskowanego/ewentualnego programu wystarczające jest stwierdzenie, że włóknienie występuje, bez rozstrzygnięcia o poszczególnych stopniach zwłóknienia.
- Decyzja wykonania biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), powinna pozostać w gestii specjalisty kwalifikującego pacjenta do programu, i wykonywana jako badanie rozstrzygające, w przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych.
- Wskazane wydaje się także rozważenie zasadności wymagania wykonania niektórych badań kwalifikujących do programu. Szczególnie zasadne wydaje się pominięcie wymogu oceny obecności chorób tarczycy i in. autoimmunologicznych, w tym oznaczania TSH, fT3 lub fT4 i autoprzeciwciał.
- Charakterystyki produktów leczniczych dla ocenianych technologii wskazują możliwość występowania oporności krzyżowej z lekami z grupy obecnie finansowanej w ramach obowiązującego programu lekowego. Projekt proponowanego programu nie zwraca uwagi na potencjalną możliwość (w wypadku objęcia programu finansowaniem) stosowania w praktyce klinicznej terapii bezinterferonowej po niepowodzeniu terapii trójlekowej w dotychczasowym schemacie, co może być przyczyną ograniczenia skuteczności terapii.
- Wydaje się celowe wprowadzenie wymogu ilościowego oznaczenia HCV RNA w 1 dniu leczenia, przed podaniem pierwszej dawki leków. Wynik ten stanowi rzeczywisty punkt odniesienia dla oceny skuteczności leczenia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku w ramach analizy racjonalizacyjnej wskazał główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z ewentualnym objęciem refundacją preparatów Viekirax i Exviera, którym jest utworzenie przez NFZ i Ministerstwo Zdrowia mechanizmów prowadzących do ordynowania przez lekarzy tańszych leków z następujących grup limitowych:

- 45.0 - antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone,
- 76.0 - leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- 133.0 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów,
- 178.2 - leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.

•

Oszczędności wynikające z ordynowania tańszych leków z grup 45.0, 76.0, 133.0 i 178.2 wnioskodawca oszacował na 271,12 mln PLN w każdym z pięciu lat prognozy (suma 1 355,60 mln PLN).

Prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Viekirax i Exviera wynoszą około [] mln zł w pierwszym roku refundacji i około [] mln zł w piątym roku refundacji przy braku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS). Pięcioletnia prognozowana suma wydatków sięga [] mln PLN bez uwzględnienia RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych różnych organizacji i paneli eksperckich odnoszących się do ocenianej technologii: z 2015 r.: *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, *Department of Veterans Affairs (DVA)*, *European Association for the Study of the Liver (EASL)* oraz *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*, natomiast z roku 2014: *Polskiej Grupy Ekspertów HCV*, *American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, *Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO)*, oraz *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: *Canadian Institute of Health Research (CIHR)*:

Wytyczne wskazują, że punkt końcowy, tj. SVR (ang. *Sustained Virologic Response*, trwała odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne w surowicy krwi w 12. i/lub 24. tyg. od zakończenia leczenia), jest bardzo dobrym prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C i może być uznawany, jako wskaźnik powodzenia terapii.

Wszystkie wytyczne zwracają uwagę na to, że leczone powinny być wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. Niektóre z nich wyszczególniają, że:

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2014),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (DVA 2015, CASL 2015, AASLD/IDSA 2014, EASL 2014),
- u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F2 (w skali Metavir) możliwe jest wstrzymanie się od rozpoczęcia terapii antywirusowej, m.in. w celu oczekiwania na bardziej skuteczne, czy bardziej bezpieczne możliwości terapii (AASLD/IDSA 2014, EASL 2014; wytyczne CASL 2015 – jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, podobnie jak wytyczne PGE HCV 2014).

Najnowsze wytyczne (z 2015 r.) jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 lub 4 wirusa HCV, wymieniają schematy zawierające m.in. parytaprewir (PTV), rytonawir, ombitaswir (OBV) oraz dasabuwir (DSV). Ponadto najnowsze wytyczne AASLD CASL oraz DVA (z 2015 r.), jako inne opcje leczenia wymieniają schematy z lekami nowej generacji, m.in. sofosbuwirem (SOF), symeprewirem (SMV), ledipaswirem (LDV) w różnych połączeniach. Wytyczne EASL 2015 wymieniają dodatkowo daclatasvir.

Według wytycznych CASL 2015, leczenie inhibitorami proteaz, tj. boceprewirem czy telaprewirem, nie jest dłużej zalecane (jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony).

Według ekspertów PGE HCV 2014 wskazuje się dla:

- genotypu 1 - leczenie chorych dotychczas nieleczonych oraz osób z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF z RBV, powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej: BOC/TPV/SOF/SMV/DCV (jeden z leków z gr. DAA) + PegINF alfa-2a/PegINF alfa-2b + RBV. W przypadku wystąpienia m.in. całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na terapię dwulekową/zaawansowanego włóknienia wątroby (F4), pacjent powinien otrzymać terapię złożoną z leków z grupy DAA ewentualnie z RBV (bez INF), stosowaną w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności,
- genotypu 4 –terapię z interferonem oraz bez interferonu. Terapie z interferonem (wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej - PegINF+RBV): SOF/SMV/DCV + PegINF+RBV. Terapie bez interferonu (zalecane m.in. u osób z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową; zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (F4)/niewyrównaną funkcją wątroby w wywiadzie): SOF+SMV, SOF+SMV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, lub ewentualnie SOF+RBV (w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z tych skojarzeń).

W przypadku genotypu 4 wirusa, wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, AASLD/IDSA 2014), zalecają podawanie m.in. schematów zawierających SMV+PegINF+RBV, SOF+SMV, SOF+SMV+RBV).

Wszystkie odnalezione wytyczne, oprócz rekomendacji kanadyjskich (CASL z 2015 r.) odnoszą się do leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. Trzy z nich (DVA 2015, PEG HCV 2014 oraz EASL 2014) określają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV powinno być zaproponowane takie samo leczenie jak osobom z monoinfekcją HCV. Podkreślono, że istnieje potrzeba zwrócenia uwagi na ewentualne interakcje pomiędzy przyjmowanymi przez pacjentów lekami – według polskich wytycznych najlepszą opcją leku działającego bezpośrednio przeciwwirusowo jest sofosbuvir. Dwie wytyczne (AASLD/IDSA oraz WHO) określają inne zasady leczenia osób z tych dwóch różnych populacji (osoby z koinfekcją HIV/HCV oraz osoby z monoinfekcją HCV). Wytyczne CIHR z 2014 r. podkreślają z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w zakażeniu HIV mogą być stosowane poszczególne leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo.

AASLD 2015 zaleca leczenie wzw typu C wymieniając szczegółowo codzienne dawki parytaprewiru PTV, rytonawiru R, ombitaswiru OBV i dasabuwiru DSV zależnie od charakterystyki populacji:

- u wcześniej nieleczonych:
 - z genotypem 1a wirusa bez marskość wątroby lub z marskością wątroby;
 - z genotypem 1b wirusa: bez marskość wątroby lub z marskością wątroby;
 - z genotypem 4 wirusa
- u bezskutecznie leczonych, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się
 - bez marskości wątroby:
 - z genotypem 1a wirusa,
 - z genotypem 1b wirusa,
 - z wyrównaną marskością wątroby,
 - z genotypem 1a lub 1b wirusa,
 - z genotypem 4 wirusa.

CASL 2015

- z genotypem 1 wirusa:

wcześniej nieleczonych, zalecane schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV, PTV+R+OBV+DSV+RBV (osoby z genotypem 1a, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby lub z genotypem 1b i zwłóknieniem wątroby), PTV+R+OBV+DSV (osoby z genotypem 1b), SOF+SMV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby),

wcześniej leczonych, zalecane schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV (u os. z genotypem 1, bez zwłóknienia wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegINF+RBV lub PegINF+RBV+inhibitor proteazy, SOF+LDV+RBV (u os. z genotypem 1, ze zwłóknieniem wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), PTV+R+OBV+DSV+RBV (u os. z genotypem 1a, bez zwłóknienia wątroby oraz ze zwłóknieniem wątroby w przypadku wystąpienia całkowitego braku odpowiedzi na poprzednie leczenie), PTV+R+OBV+DSV (u os. z genotypem 1b, bez zwłóknienia wątroby), SOF+SMV (os. z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby; kombinacja ta nie powinna być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowany inhibitor proteazy),

- z genotypem 4: zalecane leczenie to: PTV+R+OBV+RBV lub SOF+LDV.

DVA 2015

U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:

- bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, OBV+PTV+R+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV,
- ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF (z możliwością dodania RBV), OBV+PTV+R+DSV+RBV, LDV/SOF+RBV (nie zalecane przez FDA); alternatywnie: SOF+SMV,

U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią dwulekową PegINF+RBV, zaleca się stosowanie:

- bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, LDV+SOF+RBV, OBV+PTV+R+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV,
- ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF+RBV, LDV+SOF (dla tych opcji alternatywnie: SOF+SMV), OBV+PTV+R+DSV+RBV lub LDV+SOF+RBV.

Wytyczne podkreślają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię, jak osobom z monoinfekcją HCV (wyjątek stanowi schemat OBV+PTV+rytonawir+DSV, którego nie należy stosować u pacjentów, którzy nie przyjmują leków antyretrowirusowych w związku z zakażeniem HIV).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Viekirax w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C.

- NICE – poinformował, że jest w trakcie oceny schematu ombitaswir+parytaprewir/rytonawir±dazabuwir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C;
- HAS – poinformował o dopuszczeniu do obrotu preparatu Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 i 4 wirusa z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby \leq F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV);
- SMC - poinformował o planowanej ocenie preparatów Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych;
- CADTH - przedstawił wyniki przeglądu dowodów naukowych dowodzących skuteczność preparatu Holkira (parytaprewir/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1a i 1b HCV. Najważniejsze wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Viekirax jest finansowany:

- w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano);
- lek jest finansowany w Szwajcarii w 100%; nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Exviera w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C.

- NICE – poinformował, że jest w trakcie oceny schematu ombitaswir+parytaprewir/rytonawir±dazabuwir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C;
- HAS – poinformował o dopuszczeniu do obrotu preparat Exviera (dazabuwir) w dawce 250 mg u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby \leq F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV);
- SMC - poinformował o planowanej ocenie preparatu Exviera (dazabuwir) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych;
- CADTH - przedstawił wyniki przeglądu dowodów naukowych dowodzących skuteczność preparatu Holkira (parytaprewir/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1a i 1b HCV.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Exviera jest finansowany:

- w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano);
- lek jest finansowany w Szwajcarii w 100%; nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.257.2015.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, EAN 8054083006499, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Exviera (dazabuwir), EAN 8054083006499, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Exviera (dazabuwir), EAN 8054083006499, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”. Analiza weryfikacyjna Nr AOTMiT-OT-4351-8/2015.
3. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis/report>
4. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015/report>
5. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c> (data dostępu 30.04.2015).
6. http://www.hepatomedica.pl/?element=guest&action=show&id_submenu=39 (data dostępu 30.04.2015)
7. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Report prepared for The World Hepatitis Day -28th July 2013. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/Report%20for%20Hepatitis%20Day%20WHO.pdf.
8. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badanie przekrojowego w populacji ogólnej. Przegląd Epidemiologiczny. 2012; (66):575–580.
9. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. European journal of gastroenterology & hepatology. 2011; 23(12):1213–1217.
10. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. Przegląd epidemiologiczny. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
11. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, i in. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. BMC Medicine. 2013; 11(1):6.
12. <http://www.nowotworywatroby.pl/wzw-c,115.html>