



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leku Sovaldi (sofosbuwir)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego  
zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6  
(ICD-10 B 18.2)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-20/2015

Data ukończenia: czerwiec 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>AE(s)</b>	Działanie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>anty-HCV</b>	( <i>Antibody Directed to HCV Antigens</i> )Przeciwciała skierowane przeciwko HCV
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę
<b>BMI</b>	( <i>fac. Bis in die</i> ) ( <i>Body mass index</i> )Indeks masy ciała
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	( <i>Confidence interval</i> ) Przedział ufności
<b>CYP3A</b>	( <i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A</i> )Cytochrom P450 3A
<b>DAA</b>	( <i>Direct-Acting Antiviral Agents</i> )Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
<b>DAS</b>	Dasabuwir
<b>DTV</b>	Daklataswir
<b>EOT</b>	( <i>End of Treatment Response</i> )Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii
<b>EVR</b>	( <i>Early Virological Response</i> )Wczesna odpowiedź wirusologiczna
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>AE(s)</b>	Działanie/a niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>anty-HCV</b>	( <i>Antibody Directed to HCV Antigens</i> )Przeciwciała skierowane przeciwko HCV
<b>HAART</b>	Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa ( <i>Highly active antiretroviral therapy</i> )
<b>HAI</b>	( <i>Histological activity index</i> ) Indeks aktywności histopatologicznej
<b>HBV</b>	( <i>Hepatitis B Virus</i> )Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HCC</b>	( <i>Hepatocellular carcinoma</i> ) Rak wątrobowokomorkowy
<b>HCV</b>	( <i>Hepatitis C Virus</i> )Wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HCV RNA</b>	( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )Materiał genetyczny (RNA) wirusa
<b>HIV</b>	( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )Ludzki wirus niedoboru odporności
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL28b</b>	Interleukina 28b
<b>IQR</b>	( <i>interquartile range</i> ) Rozstęp międzykwartyłowy
<b>ITT</b>	( <i>Intention To Treat Analysis</i> ) Analiza zgodna z intencją leczenia
<b>IU</b>	( <i>International unit</i> ) Jednostka międzynarodowa
<b>LDV</b>	Ledipaswir
<b>mc</b>	masa ciała
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>n/d</b>	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
<b>NICE</b>	( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	( <i>Number Needed To Treat</i> )Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
<b>nRCT</b>	( <i>Non-randomized controlled trial</i> )Badanie nierandomizowane
<b>NS</b>	( <i>Not Significant</i> )Wynik/roznica nieistotna statystycznie
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>pc</b>	powierzchnia ciała
<b>PegIFN<math>\alpha</math></b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ ( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math></i> )
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ 2a( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2a</i> )
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Pegylowany Interferon $\alpha$ 2b( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2b</i> )
<b>pEVR</b>	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna( <i>partial Early Virological Response</i> )
<b>PICO</b>	( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
<b>PKR</b>	Kinaza Białkowa R( <i>Protein Kinase R</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	( <i>Per Protocol</i> )Analiza zgodna z protokołem
<b>PR24/48</b>	24/48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryne;
<b>PTH</b>	Polskie Towarzystwo Higieniczne

<b>QD</b>	Raz na dobę ( <i>fac. quaque die</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Renefit</i> )
<b>RBV</b>	Rybawiryna
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>rIFN</b>	Interferon rekombinowany
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy ( <i>Ribonucleic Acid</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RVR</b>	Szybka odpowiedź wirusologiczna ( <i>Rapid Virological Response</i> )
<b>SAE(s)</b>	( <i>Serious adverse event(s)</i> ) Ciężkie zdarzenie/a niepożądane
<b>SOF</b>	Sofosbuwir
<b>SPR12</b>	12-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę;
<b>SR12/SR24</b>	12/24-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir i rybawirynę;
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> )
<b>SMV</b>	Simeprewir
<b>SVR</b>	( <i>Sustained Virological Response</i> ) Trwała odpowiedź wirusologiczna
<b>TE</b>	( <i>Treatment Experienced</i> ) Pacjenci wcześniej leczeni
<b>TN</b>	( <i>Treatment naive</i> ) Pacjenci wcześniej nieleczeni
<b>TVR</b>	Telaprewir
<b>ULN</b>	Gorna granica normy ( <i>Upper limit to norm</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WZW B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B ( <i>Hepatitis B</i> )
<b>WZW C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu C ( <i>Hepatitis C</i> )

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	21
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	21
2.5.2. Status rejestracyjny	22
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	23
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>25</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne	25
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	25
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	38
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	40
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	40
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	44
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	57
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	61
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	61
3.3.2.1. Porównanie bezpośrednie	61
3.3.2.1.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych	61
3.3.2.1.1.1. Pacjenci z genotypem 2 HCV	61
3.3.2.1.1.2. Pacjenci z genotypem 3	62
3.3.2.1.1.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV	63
3.3.2.1.1.4. Pacjenci z genotypem 5 i 6	64
3.3.2.1.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej	65
3.3.2.1.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV	65
3.3.2.1.2.2. Pacjenci z genotypem 3 HCV	65
3.3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
3.3.2.3.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową	68
SOF w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV	69
3.3.2.3.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z brakiem leczenia	70
SOF w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV	70
3.3.2.3.3. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem SOF	71

---

3.3.3.1.4. Podsumowanie .....	73
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	74
3.3.4.1. Sofosbuwir (Sovaldi) .....	74
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>75</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	75
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	75
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy .....	85
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	87
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	87
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	94
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	96
4.5.4. Obliczenia własne Agencji .....	98
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>100</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	100
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	103
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	104
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	104
5.3.2. Analiza wrażliwości .....	107
5.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	108
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>108</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>108</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>109</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>110</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	110
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	110
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	111
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>113</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>114</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>117</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>121</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>123</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 15.04.2015; PLR.4600.539.3.2015.DD

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sovaldi (sofosbuwir), tabletki powlekane 400 mg kod EAN: 5391507140975;

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sovaldi (sofosbuwir): 400 mg, tabl. powl., 28 tabl.:                     

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

Gilead Sciences Poland Sp.z o.o.  
 ul. Postępu 17A, 02-676 Warszawa,  
 Polska

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Gilead Sciences, Inc.  
 Foster City, CA (Headquarters)  
 333 Lakeside Drive  
 Foster City, CA 94404  
 Phone: (650) 574-3000  
 Fax: (650) 578-9264

1-800-GILEAD-5 (1-800-445-3235) - USA

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych aktualnie refundowanych:**

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać leku	EAN	Podmiot odpowiedzialny
Symeprevir	Olysio, kapsułki twarde 150 mg	5909991142360	Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	Roche Registration Ltd.*
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	Roche Registration Ltd.*
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	Roche Registration Ltd.**
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml, 1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	Merck Sharp & Dohme Ltd.*
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039219	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039318	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039417	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039516	
Ribavirinum	Copegus, tabl. powł., 400 mg, 56 tabl. powł.	5909990043798	Roche Polska Sp. z o.o.*
	Copegus, tabl. powł., 200 mg, 168 tabl. powł.	5909990996223	
	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg, 140 kaps.	5909990999828	Merck Sharp & Dohme Ltd*

Źródło: Obwieszczenie MZ z 1 maja 2015 r., \*[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp: 06.06.2015 r.), \*\*<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.539.3.2015.DD dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Sovaldi (sofosbuwir), tabletki powlekane kod EAN: 5391507140975; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 19 maja 2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-20/TI/2015. Następnie pismem z dnia 22 maja 2015 r., znak PLR.4600.539.5.2015.DD Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 08.06.2015 r. (pismo z dnia 08.06.2015 r.), pismem znak PLR.4600.539.6.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE] *Analiza kliniczna – SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków czerwiec 2015; HTA Consulting;*
- [REDAKTOWANE]; *Analiza ekonomiczna – SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków czerwiec 2015; HTA Consulting;*
- [REDAKTOWANE]; *Analiza wpływu na budżet– SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków marzec 2015; HTA Consulting;*
- [REDAKTOWANE]; *Analiza racjonalizacyjna – SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków marzec 2015; HTA Consulting.*

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir</b>			
<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Viekirax, (ombitaswir + parytaprewir + rytonawir)</b>, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2” we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w punkcie 1.1 w kryteriach kwalifikacji do programu należy zaznaczyć, że warunki 1, 2, 3 i 4 powinny być spełnione łącznie,</li> <li>• w punkcie 1.1.3 (Świadczeniobiorcy) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „Włóknienie wątroby przynajmniej na poziomie 3 w pięciostopniowej skali (0-4), oceniane przy pomocy elastografii wątroby, wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsji wątroby”,</li> <li>• w punkcie 1.15 (Badania diagnostyczne ...) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „Badania określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecana jest elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsją wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynkami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynk ma wówczas znaczenie rozstrzygające”.</li> <li>• Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wielkość proponowanego RSS nie powoduje znaczących zmian w efektywności kosztowej terapii, szczególnie w podgrupie pacjentów dotychczas nieleczonych. Wskazana jest modyfikacja instrumentu podziału ryzyka w sposób umożliwiający osiągnięcie poziomu efektywności kosztowej w analizowanych podgrupach.</li> <li>• W związku z bardzo znacznym wzrostem wydatków, związanych z refundacją wnioskowanej technologii, Rada sugeruje ograniczenie populacji docelowej, np. do pacjentów, u których zastosowanie klasycznych schematów (dwu- i trójlekowych), opartych na IFN nie jest możliwe z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności wcześniejszej terapii lub do pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 3.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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)" w zaproponowanym kształcie. 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</p>

	<p>1. Opiniowany program lekowy dotyczy terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 z objawami włóknienia wątroby oraz u osób, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem, bez względu na stopień zaawansowanie włóknienia. Proponowana terapia obejmuje stosowanie leków należących do grupy środków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Natomiast w chwili obecnej, jako terapia pierwszego rzutu, stosowany jest schemat dwulekowy, oparty na pegylovanym interferonie alfa oraz rybawirynie, zarówno w genotypie 1 jak i 4. W przypadku niepowodzenia terapii, możliwe jest zastosowanie schematu trójlekowego z wykorzystaniem telapreviru lub bocepreviru, jednakże jedynie u pacjentów z genotypem 1. W przypadku genotypu 4, opcją terapeutyczną pozostaje jedynie leczenie objawowe lub stosowanie interferonu naturalnego. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi EASL, 2015, w leczeniu pacjentów z zapaleniem wątroby wywołanym HCV, nie rekomenduje się stosowania schematów terapeutycznych dwulekowych, opartych na interferonie i rybawirynie, także w skojarzeniu z lekami z grupy DAA I generacji. Jednocześnie dopuszcza się stosowanie wymienionych schematów w niedostępności leków wchodzących w schematy terapii bezinterferonowej.</p> <p>2. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości wykazano, że terapia z wykorzystaniem schematów bezinterferonowych jest znacząco skuteczniejsza od terapii dwu- i trójlekowych opartych na interferonie, z wykorzystaniem telapreviru. Nowe schematy (porównania pośrednie, z wyjątkiem nieopublikowanych badań MALACHITE 1 i 2) pozwalają na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) sięgającą (w zależności od genotypu wirusa) od 95 do 100% chorych, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (Feld, 2014 – SAPPHERE 1; Ferenci 2014 – PEARL 3; Ferenci 2014 – PEARL 4; Poordad 2014 - TURQUOISE II); jak i w przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej (Zeuzem, 2014 – SAPPHERE 2; Andreone 2014 – PEARL 2; Poordad 2014 - TURQUOISE II; Luo 2014 - MALACHITE 1 i 2). Biorąc pod uwagę fakt bardzo niskiego odsetka nawrotów zakażenia w grupie osób leczonych z wykorzystaniem tych schematów, wskazuje to na praktyczne wyleczenie pacjentów. Należy zauważyć, że terapia ta zapewnia znacząco wyższą skuteczność, niż tradycyjny schemat dwulekowy oparty na pegylovanym interferonie i rybawirynie, dla której SVR wynosiła około 50% dla HCV z genotypem 1 i około 60% dla HCV z genotypem 4, a także schemat trójlekowy z udziałem telapreviru lub bocepreviru (SVR wynoszący około 65–75%). Według wytycznych EASL (2015), zastosowanie dotychczasowego schematu dwulekowego i trójlekowego jest akceptowalne jedynie warunkowo, do czasu dostępności schematów bezinterferonowych.</p> <p>3. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w części analizowanych podgrup nie jest efektywne kosztowo (w szczególności w podgrupach wcześniej nieleczonych pacjentów). Analiza wpływu na budżet wykazała, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej technologii wiąże się z bardzo znacznym inkrementalnym wzrostem wydatków budżetowych, wynoszących w pierwszym roku refundacji (z RSS) i stabilizującym się w kolejnych latach refundacji na poziomie około (z RSS). Proponowana terapia jest kosztowo efektywna tylko w niektórych subpopulacjach pacjentów.</p>	<p>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.</p>
--	--	---

		<p>Proponowany instrument podziału ryzyka nie wpływa znacząco na poziom efektywności kosztowej. Pomimo jednoznacznej pozycji wnioskowanej technologii w rekomendacjach klinicznych, technologia ta jest dotychczas refundowana ze środków publicznych jedynie w Szwajcarii w ograniczonej populacji pacjentów z włóknieniem w stopniu F3 i F4.</p> <p>4. Odnosząc się do wątpliwości związanych z zastosowaniem biopsji wątroby, jako badania weryfikującego stopień włóknienia, Rada stwierdza, że biopsja wątroby przez wiele lat była standardowym badaniem, pozwalającym na ocenę aktywności i histologicznej progresji przewlekłego zapalenia wątroby. Według aktualnych zaleceń (EASL, 2015), w celu oceny progresji choroby oraz nasilenia włóknienia powinny być wykorzystywane metody nieinwazyjne, ze szczególnym uwzględnieniem elastografii. Ocena metodami nieinwazyjnymi powinna uwzględniać łączne zastosowanie markerów surowiczych, a także badań obrazowych (AASLD, 2014; CASL, 2015). Wykonanie biopsji powinno być rozważane w przypadkach wątpliwych diagnostycznie, jak również w przypadku podejrzenia etiologii mieszanej (np. towarzyszącej infekcji HBV czy choroby autoimmunologicznej). Metody nieinwazyjne zapewniają odpowiednią czułość w różnicowaniu obecności i nieobecności marskości, natomiast mają mniejszą czułość w zakresie różnicowania pomiędzy poszczególnymi stopniami nasilenia włóknienia (EASL 2015).Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na temat wnioskowanej technologii jednoznacznie popierają jej finansowanie ze środków publicznych.</p>	
<b>Dazabuwir</b>			
<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Exviera, (dazabuwir)</b>, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p>		<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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</p>

			<p>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.</p>
<b>Symeprewir</b>			
<p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku leku <b>Olysio (symeprewir)</b> w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 33/2015 z dnia 30.03.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 24/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360, stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Ze względu na ograniczenia przyjętego modelu ekonomicznego, Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający. Jednocześnie Rada proponuje wprowadzić następujące zmiany do zaproponowanego opisu programu lekowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rezygnacja z oznaczania IL-28B;</li> <li>2. Rezygnacja z różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w kwestii zaawansowania st. włóknienia.</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u> Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji zidentyfikowano 6 badań randomizowanych dla simepreviru. Zgodnie z opublikowanymi wynikami badań terapia symeprewirem wykazuje większe bezpieczeństwo (mniej działań niepożądanych) oraz skuteczność w odniesieniu do przyjętych komparatorów. Ze względu na bardzo duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, Rada proponuje rozważyć ograniczenie populacji do pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsulek, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2", pod warunkiem uzyskania porównywalnych miesięcznych kosztów terapii symeprewirem do kosztów terapii boceprewirem/telaprewirem oraz pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie uzależniać finansowanie terapii od uzyskiwanych efektów zdrowotnych i dzięki któremu będzie możliwe monitorowanie efektów zdrowotnych stosowanej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów wnioskowanej terapii z technologiami obecnie stosowanymi, rekomenduje objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii. Ocena skuteczności stosowania wnioskowanego produktu wskazuje na możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne w docelowej populacji HCV-1, ale przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalność terapii symeprewirem względem telaprewiru i boceprewiru. Przez co nie jest zasadne finansowanie terapii symeprewirem powyżej kosztów aktualnie stosowanych terapii boceprewirem i telaprewirem. Na przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia wskazywać mogą przede wszystkim wyniki oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, ale brak dowodów</p>

			<p>jednoznacznie wskazujących na przewagę ocenianej terapii, które uzasadniałyby wzrost kosztów terapii.</p> <p>W perspektywie płatnika publicznego zastosowanie schematu terapii trójlekowej z symeprewirem zamiast dwulekowej peginterferonu z rybawiryną wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej w horyzoncie analizy.</p> <p>Dowody naukowe przedstawione dla leczenia pacjentów z genotypem 4 mają bardzo ograniczoną wiarygodność (badanie pierwotne bez grupy kontrolnej). Ze względu na bezpieczeństwo pacjentów z genotypem 4 oraz mając na względzie uzyskanie terapii kosztowo efektywnej, objęcie refundacją symeprewiru szczególnie w tej populacji wymagałoby uzależnienia refundacji od uzyskiwanych efektów zdrowotnych.</p> <p>Najnowsze międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej z dwóch ostatnich lat podkreślają zmiany, jakie zaszły w ostatnim okresie w możliwościach skutecznego leczenia pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Jednakże bez rozwiązań monitorujących efekty zdrowotnej uzyskiwane dzięki stosowanym terapiom nie jest możliwa ocena w jakim stopniu terapia HCV finansowa ze środków publicznych jest skuteczna i bezpieczna w Polsce i w jakim stopniu wpływa na eradykację HCV w Polsce.</p>
<b>Telaprewir</b>			
<p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku <b>Incivo (telaprewir)</b> w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 21/2015 z dnia 18.02.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 13/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera,</li> <li>• wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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) (...) 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PegIFN+RBV) (...), 54--59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PegIFN+RBV) (...), 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PegIFN+RBV) (...). 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo, telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, wskazującej na niepewność oszacowań korzyści zdrowotnych wobec ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktu Incivo w populacji wnioskowanej określonej w opisie przedstawionego programu leczenia WZW C, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Za negatywną rekomendacją przemawia ryzyko związane z profilem bezpieczeństwa technologii wnioskowanej, niepewność związana z wnioskowaniem o efektywności leczenia przeprowadzonym na podstawie populacji niespójnej z opisem programu lekowego oraz niepewność oszacowań wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika. Brzmienie wnioskowanych zmian w programie lekowym tylko w ograniczonym stopniu zapewni zwiększenie dostępności do</p>

		obowiązującego programu lekowego o dorosłych z genotypem 1. Wymaga jednak zmian, które umożliwiłyby jego realizację [Uwaga AOTMiT: całość proponowanych zmian dostępna w materiale źródłowym].	świadczenia dla zakażonych pacjentów, mogących w wyniku zastosowania terapii uzyskać potencjalną korzyść zdrowotną.
<b>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</b>	Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegINF+RBV, 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 PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.  <u>Uzasadnienie:</u> 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 PegINF alfa+RBV.	W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2.
<b>Boceprewir</b>			
<b>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.  Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź</li> <li>po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> 1.Terapia trójlekowa z boceprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową: pegylowanym interferonem alfa (Peg INF) + Ribawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 68% chorych dotychczas nie leczonych (u 40% leczonych wcześniej Peg INF + RBV) (Poordad2011), 75% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (29% w przypadku terapii standardowej)(Bacon 2011), 52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (u 7% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Bacon 2011), 50% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (u 39% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Poordad 2011(1)). 2.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 – „genotypowanie IL28B	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.  <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że wyniki przedstawionych badań nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji podanej we wskazaniu w związku z czym nie ma podstaw do wydania pozytywnej decyzji. Na podstawie badań nie ma możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa docelowej populacji. Ponadto sugerują one niską skuteczność w grupie pacjentów z 3 i 4 stopniem zwłóknienia z równoczesnym niższym stopniem bezpieczeństwa. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera). Przedstawiony proponowany program zawiera liczne niedociągnięcia. Wszystkie rekomendacje eksperckie nie zalecają genotypowania IL 28B jako kryterium kwalifikacyjnego do leczenia.

		<p>przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych” (Halota 2014). Utrzymywanie tego kryterium w proponowanym programie lekowym jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoekonomicznych, gdyż powoduje wykluczenie ze stosowania terapii trójlekowej grupy pacjentów nieleczonych z genotypem CC IL28B, która mogłaby uzyskać najwyższą, bo około 90% skuteczność terapii.</p> <p>3. 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, AASLLD, PGE-HCV.</p> <p>4. 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). W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).</p> <p>5. 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 Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (F1 lub F2 w skali Metavir) w celu poczekania na terapię alternatywną, potencjalnie bardziej skuteczne czy przynoszące mniej zdarzeń niepożądanych”. Wg zaleceń europejskich EASL 2014 „u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (F1-2 w skali Metavir) 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 stopniu 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 boceprewiru.</p> <p>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?</p> <p>6. Również z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie. Dobór komparatora nie pozwala na prawidłową ocenę skutków ekonomicznych proponowanego rozszerzenia populacji pacjentów.</p>	<p>Dodatkowo program nie obejmuje leczenia pacjentów z genotypem 5 i 6.</p> <p>W świetle aktualnego programu lekowego leczeniem objęci byli pacjenci ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera co wiąże się z brakiem takiej populacji wnioskowanej jak „pacjenci leczeni wnioskowaną technologią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera”.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na fakt, że proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie.</p>
<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Victrelis (boceprewir)</b> w leczeniu przewlekłego wirusowego</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+RBV), do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200mg, kaps. Twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego</p>



zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.	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 PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.	zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.  <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.
<b>Rybawiryna</b>			
W sprawie zasadności finansowania leku <b>Copegus (rybawiryna)</b> w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”/ W sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.  Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).  <u>Uzasadnienie:</u> Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekłe zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.  <u>Uzasadnienie:</u> Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekłe zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.
<b>Interferon pegylowany</b>			
W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PegINF alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania PegINF alfa-2a o chorych dotychczas nieleczonych. <u>Uzasadnienie:</u> PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obciążona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania PegINF alfa-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV jest skuteczny w terapii i rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.	W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C

Źródło: www.aotm.gov.pl

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. *chronic viral hepatitis C*).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w bioptacie wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

### Epidemiologia

Zgodnie z wynikami opublikowanych w roku 2011 największych polskich badań epidemiologicznych poświęconych zakażeniu HCV (*Flisiak 2011*) przeciwciała anty-HCV są stwierdzane u 1,9% populacji, z czego HCV RNA jest obecne u 31%. Oznacza to całkowitą szacowaną liczbę około 200 tys. osób wykazujących aktywne zakażenie HCV, wyrażone obecnością HCV RNA, które z racji historii naturalnej zakażenia należy uznać za osoby z przewlekłym WZW C. Według danych Państwowego Zakładu Higieny roczna liczba wykrytych i zareportowanych przypadków (nie jest to równoznaczne z liczbą zachorowań) wynosiła w roku 2014 około 3550. niespójność tych danych jest wynikiem utajonego przebiegu choroby ujawniającej się klinicznie dopiero w zaawansowanym stadium. Powoduje to że w przypadku braku programu wczesnego wykrywania zakażenia lub choroby rozpoznanie jest możliwe wyłącznie poprzez przypadkowe badanie laboratoryjne lub po wystąpieniu jawnej klinicznie późnej postaci choroby.

Przeprowadzona ostatnio wielośrodkowa analiza obejmująca 14 651 chorych diagnozowanych w latach 2003–2012, przeprowadzona w 22 polskich ośrodkach leczących chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, umożliwiła właściwą ocenę rozkładu genotypów HCV w Polsce. Stwierdzono zdecydowaną dominację genotypu 1, który występował u 79% badanych, gdy tymczasem genotyp 3 u 14%, a 4 u 5%. Genotypy 2 i 6 występowały sporadycznie, a genotyp 5 nie był nigdy zidentyfikowany. Możliwa do przeprowadzenia u 1411 chorych analiza subgenotypów w zakażeniach genotypem 1 wykazała zdecydowaną dominację 1b, który stwierdzano u 98% badanych. Na przestrzeni 10 lat częstość zakażeń genotypem 1 w Polsce wykazywała tendencję wzrostową z 72% do 86% (*Flisiak 2013*). Jednocześnie obserwowano zróżnicowanie geograficzne polegające na najwyższej częstości występowania genotypu 1 w województwie łódzkim (89%) i śląskim (87%) przy jednoczesnym najrzadszym na Podlasiu (68%) i Mazurach (62%). Jednocześnie w Polsce północno-wschodniej odnotowano najwyższą częstość występowania zakażeń genotypem 3 (23–28%).

Tabela 2. Zróżnicowanie geograficzne genotypów HCV w poszczególnych województwach Polski (%)

Województwo	Genotyp HCV						
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	mieszany
Warmińsko Mazurskie (Giżycko), n=153	62,0	0	28,1	8,5	0	0	1,3
Podlaskie (Białystok), n=1040	68,2	0	23	8,6	0	0,1	0
Kujawsko-pomorskie (Bydgoszcz, Toruń), n=2550	75,2	0	12,8	11,7	0	0	0,2
Dolnośląskie (Wrocław), n=281	76,1	0,3	18,5	4,3	0	0,1	0,7
Mazowieckie (Warszawa), n=2495	76,6	0,4	12,5	4,7	0	0	5,7
Pomorskie (Gdańsk), n=1110	79,1	0,3	13,8	5,2	0	0,6	0
Zachodniopomorskie (Szczecin), n=792	80,5	0	16,2	2,5	0	0	0,7
Świętokrzyskie (Kielce), n=1463	81,5	0	14,8	1,8	0	0	1,8
Lubelskie (Lublin), n=256	82,8	0	9,6	1,1	0	1,1	5
Wielkopolskie (Poznań), n=2578	85	0,1	10,5	3,1	0	0	1
Śląskie (Chorzów), n=279	86,7	0,3	11,8	1	0	0	0
Małopolskie (Kraków), n=277	89,2	0,7	7,9	2,2	0	0	0
Łódzkie (Łódź), n=1377	89,2	0	9	1,8	0	0	0
<b>Polska, n=14 651</b>	<b>79,4</b>	<b>0,1</b>	<b>13,8</b>	<b>4,9</b>	<b>0</b>	<b>0,09</b>	<b>1,6</b>

Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zakażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%).

W najnowszym badaniu Polskiej Grupy Ekspertów HCV zidentyfikowano jako statystycznie istotne czynniki ryzyka zakażenia: częste hospitalizacje, transfuzje krwi przed rokiem 1992 oraz przyjmowanie dożylnych narkotyków (Flisiak 2011). Zwiększone ryzyko zakażenia HCV dotyczy osób poddawanych częstym hospitalizacjom, zwłaszcza jeżeli jest to związane z hemodializami. Zagrożenie w tej populacji chorych uległo znaczącemu zmniejszeniu dzięki wprowadzeniu odpowiednich procedur epidemiologicznych. Wśród aktualnie diagnozowanych zakażeń HCV zaledwie 2% nastąpiło w wyniku hemodializy. Jednak problem ten jest ważny, gdyż dotyczy zwykle chorych oczekujących na przeszczep nerki, z ograniczeniami terapii anty-HCV. Ryzyko zakażenia drogą seksualną jest minimalne, ale nie można go wykluczyć zwłaszcza u osób często zmieniających partnerów. Według różnych badań u osób pozostających przez wiele lat w związku z zakażonym partnerem ryzyko zakażenia HCV wynosi od 0,04% do 1,5% rocznie.

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingot 2007). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (Strader 2005). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwionośną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60%.

### **Etiologia i patogeneza**

Przyczyną WZW-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny *Flaviviridae*. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są: zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek > 40 lat w chwili zakażenia, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie HIV). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną.

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011; Flisiak 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

### **Obraz kliniczny**

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

Pierwszymi objawami przewlekłego WZW-C są często takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauda, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-C dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011; Flisiak 2010; Shepard 2005; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

### **Klasyfikacja**

Nie istnieje skala lub klasyfikacja używana w celu oceny zakażenia HCV. Istnieje jednak szereg skal do oceny jednego z następstw wirusowego zapalenia wątroby – włóknienia oraz nasilenia samego zapalenia. Wśród nich należy wymienić specjalnie zaprojektowane skale dla pacjentów zakażonych HCV, m.in. skalę Metavir oraz skalę Scheuer'a.

Poniżej przedstawiono opis skali Scheuer'a oraz skali Metavir.

Tabela 3. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	Umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przęsłowa	marskość

Tabela 4. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrody	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrody	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

### Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywają badania serologiczne, ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego w celu potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na aktywne zakażenie. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW-C rozpoznaje się, gdy potwierdzona zostanie obecność RNA HCV we krwi przez okres powyżej 6 miesięcy, a w biopsji wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne. W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekłe zakażonych.

W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa, co wraz z poziomem wirerii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie czasu jego trwania. Obecnie poszukuje się kolejnych parametrów, które pozwoliłyby na dokładniejsze przewidywanie odpowiedzi wirusologicznej. Wśród innych parametrów wymienia się wiek pacjentów, stopień zwłóknienia wątroby, otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cholesterolu we frakcji LDL, stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiramię (*Chayama 2011*).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokiną, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz. W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T

(Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917.

Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.*  
Chayama 2011; .Ge 2009; Supplah 2009; Baszczuk 2012; Raport AOTM-RK-4351-2/2012.

### Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) należy wdrożyć program redukcji masy ciała. W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować chorych: z zaawansowanym WZW (włóknienie  $> 1$  w 5-stopniowej skali oceny; oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu, gdy wystąpiła reaktywacja zakażenia HCV; hemodializowanych; zakażonych także HBV lub HIV; z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV. Standardowym leczeniem zakażenia genotypem 1 HCV osób dorosłych jest terapia trójlekowa z zastosowaniem PegIFN alfa i RBV oraz inhibitora proteazy (BOC lub TVR). Zakażenia innymi genotypami HCV u dorosłych i wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN alfa i RBV (Halota 2014). Zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2014, które są najbardziej dostosowane do Polskich realiów został opisany w rekomendacjach klinicznych niniejszej AWA.

Źródło: Szczeklik A., Interna Szczeklika. *Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2014, Halota 2014.*

### Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinie się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR ma wpływ zdolność chorej osoby do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyc zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągną SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Raport AOTM-RK-4351-2/2012; Ge 2009; Martinot-Peignoux 1995.*

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

	Sovaldi (sofosbuwir)
Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Sovaldi (sofosbuwir), tabletki powlekane 400 mg kod EAN: 5391507140975
Droga podania	Doustna

<b>Mechanizm działania</b>	<p>Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. Po podaniu doustnym produktu Sovaldi, sofosbuwir jest szybko wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolytyczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, w tym karboksylolizę 1, i sekwencyjne etapy fosforylacji katalizowane przez kinazy nukleotydom, prowadzą do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydomowego – urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza.</p>
----------------------------	--

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego - Sofosbuvir (Sovaldi). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) ((data dostępu: 19.05.2015 r.))

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

	Sovaldi (sofosbuwir)		
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna		
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	16 stycznia 2014		
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka doustna produktu Sovaldi to jedna tabletką 400 mg, przyjmowana doustnie, raz na dobę z pożywieniem.		
	<b>Populacja pacjentów*</b>	<b>Leczenie</b>	<b>Czas trwania</b>
	Pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni <sup>a, b</sup>
		Sovaldi + rybawiryna Do stosowania tylko u pacjentów niekwalif kujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa (patrz punkt 4.4).	24 tygodnie
		Sovaldi + rybawiryna	12 tygodni <sup>b</sup>
	Pacjenci z pWZW C genotypu 2	Sovaldi + rybawiryna + peginterferon alfa	12 tygodni <sup>b</sup>
	Pacjenci z pWZW C genotypu 3	Sovaldi + rybawiryna	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW C oczekujący na przeszczepienie wątroby	Sovaldi + rybawiryna	Do przeszczepienia wątroby <sup>c</sup>	
	a. U uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 brak jest danych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Sovaldi, rybawiryną i peginterferonem alfa b. Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia od 12 tygodni aż do 24 tygodni; c. Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby		
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Produkt Sovaldi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą		
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE		

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf), data ostatniej aktualizacji: 16.03.2015 r. (data dostępu: 19.05.2015 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

	Sovaldi (sofosbuwir)					
<b>Cena zbytu netto</b>	Sovaldi (sofosbuwir), tabletki powlekane 400 mg: zł tabl. powl., 28 tabl.:					
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego					
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie					
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie odrębnej grupy limitowej					
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>						

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2".
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku 18 lat i powyżej, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</li> <li>2) obecność genotypu 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV;</li> <li>3) obecność przeciwciał anti-HCV;</li> <li>4) zmiany zapalne i włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a obrazie histopatologicznym wątroby-nie dotyczy świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.</li> </ol> <p>Od wykonania biopsji wątroby można odstąpić i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wyn k badania elastograficznego u świadczeniobiorców :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Z niewyrównaną marskością wątroby lub</li> <li>2) Z genotypem 2 i 3 lub</li> <li>3) Z genotypem 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowością wątroby, hemofilia i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego</li> </ol> <p>2. Sofosbuwir w ramach programu może być stosowany:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w leczeniu skojarzonym rybawiryną                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u świadczeniobiorców z genotypem 2 lub 3</li> <li>b) u świadczeniobiorców z genotypem 4, 5 lub 6 i przeciwwskazaniami do leczenia interferonami, w tym interferonem pegylowanym;</li> </ol> </li> <li>2) w leczeniu skojarzonym z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u świadczeniobiorców z wyrównaną funkcją wątroby z genotypem 3,4,5 lub 5 nieposiadających przeciwwskazań do leczenia interferonami, w tym interferonem pegylowanym.</li> </ol>
<b>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;</li> <li>2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;</li> <li>3) konieczność przyjmowania leków, zwłaszcza silnych induktorów glikoproteiny-P w jelitach, mogących obniżyć aktywność osoczną leków przyjmowanych w ramach programu;</li> </ol>

Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C  
z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 (ICD-10 B 18.2)

<b>programu</b>	4) ciąża lub karmienie piersią; 5) inne przeciwwskazania do stosowania sofosbuwiru określone w charakterystyce produktu leczniczego; 6) inne przeciwwskazania do stosowania pozostałych leków dostępnych w ramach programu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych, jeżeli stanowią one niezbędny element terapii.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 3 w trakcie leczenia; 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: a.w opinii lekarza prowadzącego terapię lub b.zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>1.1. Sofosbuwir stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) W terapii dwulejkowej w skojarzeniu z rybawiryną <ol style="list-style-type: none"> <li>a) U pacjentów z genotypem 4, 5 lub 6 z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu pegylowanego</li> <li>b) U pacjentów z genotypem 2 lub 3;</li> </ol> </li> <li>2) W terapii trójlejkowej w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 3,4,5,6 bez przeciwwskazań do stosowania interferonu pegylowanego.</li> </ol> <p>1.2. Sofosbuwir stosowany jest w dawce 400g (1 tabletkę powlekana 400mg) raz dziennie.</p> <p>1.3. Nie należy stosować redukcji dawek sofosbuwiru</p> <p>1.4. Sofosbuwir stosowany jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) W terapii trójlejkowej w skojarzeniu z interferonem pegylowanym oraz rybawiryną przez okres 12 tygodni u świadczeniobiorców z genotypem 3,4,5 lub 6 nieposiadających przeciwwskazań do leczenia interferonem pegylowanym</li> <li>2) W terapii dwulejkowej w skojarzeniu z rybawiryną przez okres 12 tygodni u świadczeniobiorców z genotypem 2</li> <li>3) W terapii dwulejkowej w skojarzeniu z rybawiryną przez okres 24 tygodni u świadczeniobiorców: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z genotypem 3;</li> <li>b) z genotypem 4,5 oraz 6, u których stwierdza się przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego albo nietolerancję lub działania nieporządane po stosowaniu interferonu pegylowanego</li> </ol> </li> </ol> <p>1.5. Dawkowanie rybawiryny w terapii sojarzonej sofosbuwirem z lub bez interferonu pegylowanego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 1000mg/dobe dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75kg</li> <li>b) 1200mg/dobe dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75kg</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) W przypadku wystąpienia działań nieporządnanych o potencjalnym związku z rybawiryną możliwa jest redukcja dawki rybawiryny lub przerwanie jej podawania do czasu ustąpienia objawów działań nieporządnanych lub zmniejszenia ich nasilenia.</li> <li>2) Przyjmowanie rybawiryny powinno zostać: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Zredukowane do dawki 600mg/dzień:-u chorych bez chorób serca, u których poziom hemoglobiny&lt;10g/dl;-u chorych ze stabilną chorobą serca w wywiadzie, u których stwierdzono obniżenie poziomu hemoglobiny o co najmniej 2gdł w przeciągu dowolnych 4 tygodni leczenia;</li> <li>b) Przerwane – u chorych bez chorób serca, u których poziom hemoglobiny&lt;8,5g/dl; - u chorych ze stabilną chorobą serca w wywiadzie, u których hemoglobina &lt;12g/dl pomimo 4 tygodniowego okresu redukcji dawki rybawiryny;</li> </ol> </li> </ol> <p>1.6 Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w terapii skojarzonej z sofosbuwirem i rybawiryną:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 180µg/tydzień</li> <li>b) 135µg/tydzień-u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek;</li> </ol> <p>1.7. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa -2b w terapii skojarzonej z sofosbuwirem i rybawiryną:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 1,5µg/kg masy ciała/tydzień</li> <li>b) świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b określoną w pkt a, stosując wstrzykiwacze lub fiołki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla interferonu pegyloanego alfa.</li> </ol> <p>1.8. W przypadku wystąpienia działań nieporządnanych po zastosowaniu peginterferonu alfa możliwa jest redukcja dawki interferonu a bo pzerwanie leczenia zgodni z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla interferonu pegyloanego alfa.</p> <p>1.9. Sofosbuwir nie powinien być stosowany w monoterapii i powinien być podawany wraz z innymi lekami stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. W przypadku ostatecznego przerwania podawania innych leków przeciwwirusowych należy również przerwać stosowanie sofosbuwiru.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>2) morfologia krwi;</li> <li>3) oznaczenie aktywności ALT;</li> <li>4) proteinogram;</li> <li>5) czas lub wskaźnik protrombinowy;</li> <li>6) oznaczenie autoprzeciwciał;</li> <li>7) oznaczenie poziomu TSH;</li> <li>8) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</li> <li>9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego;</li> <li>10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny;</li> <li>11) oznaczenie poziomu glukozy;</li> <li>12) oznaczenie przeciwciał anty-HIV;</li> <li>13) oznaczenie antygenu HBs;</li> <li>14) USG jamy brzusznej</li> <li>15) biopsja wątroby-w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;</li> <li>16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>17) oznaczenie genotypu HCV;</li> </ol>



<b>Monitorowanie programu</b>	<p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p>1) świadczeniobiorcy leczeni schematami bez wykorzystania interferonów</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oznaczenie aktywności AIAT</li> <li>- morfologia krwi;</li> <li>- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</li> </ul> <p>b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-morfologia krwi;</li> <li>-oznaczenie aktywności AIAT;</li> </ul> <p>c) na zakończenie leczenia- w 12 albo 24 tygodniu a.oznaczenie HCV RNA metodą jakościową;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oznaczenie aktywności AIAT</li> <li>- morfologia krwi</li> <li>- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;</li> </ul> <p>d) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 32, 36 albo 48 tygodniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową.</li> </ul> <p>2)świadczeniobiorcy leczeni z wykprzystaniem interferonu alfa pegylowanego:</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oznaczenie aktywności AIAT</li> <li>- morfologia krwi;</li> <li>- próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</li> </ul> <p>b) w 2, 4, 6, 8, tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-morfologia krwi;</li> <li>-oznaczenie aktywności AIAT;</li> </ul> <p>c) na zakończenie leczenia- w 12 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-oznaczenie poziomu GGTP</li> <li>-oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej;</li> <li>-oznaczenie kreatyniny;</li> <li>-oznaczenie poziomu kwasu moczowego;</li> <li>-oznaczenie poziomu TSH;</li> <li>-oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</li> <li>-oznaczenie poziomu AFP;</li> <li>-proteinogram;</li> <li>-oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową;</li> <li>-USG jamy brzusznej</li> </ul> <p>d) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia – w 36 tygodniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową</li> </ul> <p>3. <u>Monitorowanie programu:</u></p> <p>1) gromadzenie dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na rządani kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT0 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3)przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
-------------------------------	--

Źródła: projekt uzgodnionego programu lekowego

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, przeprowadzono w dniu 22.05.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2013–2015. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Department of Veterans Affairs (DVA) oraz Canadian Association for the Study of the Liver (CASL), Polskiej Grupy Ekspertów HCV, European Association for the Study of the Liver (EASL), natomiast z roku 2014: Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), World Gastroenterology Organisation (WGO), oraz, aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: Canadian Institute of Health Research (CIHR).

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

- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (DVA 2015, CASL 2015, EASL 2015),
- 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 (EASL 2015; wytyczne CASL 2015 – jednocześnie podkreślają, że im

wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W większości wytycznych podkreślono, 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.

Wytyczne EMA (2011) w sprawie oceny klinicznej produktów leczniczych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zaznaczają, że głównym celem terapii jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowany jako brak obecności HCV RNA w surowicy krwi 24 tygodni po zakończeniu planowanego leczenia. Jednakże pomimo osiągnięcia SVR ryzyko powikłań, marskość wątroby, w tym raka wątrobowokomórkowego, ciągle pozostaje u pacjentów, u których doszło do znacznego uszkodzenia wątroby w wyniku infekcji. Także wytyczne FDA (2013) wskazują, że w celu określenia sukcesu leczenia wykorzystuje się SVR, zdefiniowany jako brak wykrywania RNA HCV w próbkach krwi kilka miesięcy po zakończeniu przebiegu leczenia. Zalecanym punktem końcowym przez FDA określającym skuteczność leczenia jest SVR12. W badaniach przeprowadzonych przez FDA wykazano znamiennej korelację pomiędzy SVR12 i SVR 24, dlatego też SVR12 uznano jako adekwatny punkt końcowy w badaniach klinicznych zarówno opartych na leczeniu interferonami jak i terapii bezinterferonowych. Poimmo zgodności wyników SVR12 i SVR24 FDA pokreśla, że w szczególności podczas badań z udziałem nowych klas DAA i nowych schematów kombinacji leków korelacja pomiędzy SVR12 i SVR24 powinna nadal być oceniana.

Najnowsze wytyczne (z 2015 r.) jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 2 lub 4 wirusa HCV, wymieniają schematy zawierające m.in. sofosbuwir (SOF) i rybawirynę (RBV)

Wytyczne amerykańskie, AASLD z 2015 r. u osób z uprzednio nieleczonych genotypem 2, 3 i 4 zalecają głównie schemat zawierający SOF+RBV przez 24 tygodnie, z genotypem 4 i 6 SOF+ LDV (ledipaswir) przez 12 tyg, z genotypem 5 SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tyg. U osób z u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się z genotypem 2 wirusa zalecane leczenie to m.in. SOF+RBV przez 12-16 tyg., u osób z genotypem 3 także SOF+RBV, ale przez 24 tygodnie, u osób z genotypem 4 SOF+RBV przez 12-24 tygodnie, a także SOF+ LDV przez 12 tyg, z genotypem 5 SOF+PegINF+RBV przez 12 tyg., natomiast dla osób z genotypem 6 SOF+ LDV przez 12 tyg.

W przypadku wytycznych kanadyjskich CASL 2015 u osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to m.in. schematy leczenia bez interferonu to SOF+RBV przez 12 tyg, podobnie jak u osób nieskutecznie leczonych z marskością, natomiast u osób nieskutecznie leczonych bez marskości zalecany schemat to SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tyg. Dla osób z genotypem 3 wirusa wcześniej nieleczonych bez i z marskością zalecany schemat leczenia to SOF+RBV przez 24 tyg, podobnie jak u osób leczonych nieskutecznie bez marskością wątroby. Natomiast u osób leczonych nieskutecznie z marskością zaleca się schemat leczenia z SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni. W przypadku osób z genotypem 4 i 6 wirusa zaleca się leczenie SOF+ LDV przez 12 tyg, podczas gdy u osób z genotypem 5 SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni.

Wytyczne amerykańskie, DVA z 2015 r., u osób z genotypem 2 wcześniej leczonych oraz nieleczonych zaleca się stosowanie: SOF+RBV przez 12 tyg. U osób z genotypem 3 zarówno nieleczonych jak i nieskutecznie leczonych bez marskości wątroby zaleca się schemat leczenia z SOF+RBV przez 24 tygodnie, u nieleczonych z marskością wątroby i genotypem 3 schemat leczenia SOF+ LDV+RBV przez 12 tyg, a u osób po nieskutecznej terapii SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni. Należy jednak nadmienić, że oba wyżej wymienione schematy nie zostały zatwierdzone przez FDA. U osób nieleczonych i leczonych z genotypem 4 zaleca się stosowanie schematy leczenia SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni.

Wytyczne polskie (PGE HCV 2015) wymieniają schematy leczenia z udziałem sofosbuwiru. U osób nieleczonych z genotypem wirusa 2 i 3 zalecany schemat to min. PegINF+RBV przez 16-24 tyg. Natomiast u chorych nieskutecznie leczonych bądź z nietolerancją interferonu SOF+RBV przez 12 tyg (G2) lub 24 tyg (G3). U osób z genotypem 3 i włóknieniem wątroby F3-4 oraz po nieskutecznym leczeniu trójlekowym zaleca się SOF+LDV+RBV przez 24 tyg. U osób z genotypem 4 i włóknieniem wątroby F1-F2 zalecane schematy leczenia to: SOF+LDV przez 12 tyg., SOF+ RBV+ Peg-IFN przez 12 tyg bądź DCV (daklataswir) + RBV+ Peg-IFN przez 24 tyg. Natomiast u pacjentów z włóknieniem wątroby F3-F4 i przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN zaleca się stosowanie min.,: DCV+ SOF przez 12 tyg (F3), DCV+ SOF+RBV przez 24 tyg (F4), SOF+SMV±RBV przez 12 tyg. U osób z genotypem 5 i 6 z nietolerancją INF zaleca się stosowanie SOF+RBV przez 24 tyg.

Wytyczne europejskie EASL 2015 zalecają podawanie m.in. schematów zawierających SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni dla wszystkich genotypów 2-6 u pacjentów nieleczonych bądź leczonych nieskutecznie i bez marskości wątroby a także dla pacjentów bez marskości wątroby DCV+ SOF przez 12 tygodnie.

Wytyczne z WHO 2014 zwraca uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością działań niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to: sofosbuwir: SOF+RBV lub SOF+RBV+PegIFN (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegIFN oraz RBV). WHO zaleca także leczenie PegIFN+RBV u pacjentów z genotypem 1 i 4, które powinno trwać 48-72 tygodni, natomiast u pacjentów z genotypem 2 i 3 24-48 tygodni, przy czym u uzasadnionych przypadkach np.: u pacjentów z marskością wątroby leczenie może zostać przedłużone.

Aktualne wytyczne w Wielkiej Brytanii (UK Consensus 2014) zalecają 12-tygodniową terapię z wykorzystaniem z SOF i RBV dla pacjentów nieleczonych jak i uprzednio leczonych z genotypem 2, natomiast dla pacjentów z genotypem SOF z PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV także przez okres 12 tygodni, bądź 24 tygodniową terapię PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV lub SOF i RBV dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Natomiast dla pacjentów wcześniej leczonych SOF i RBV także przez 24 tygodnie. Dla pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 4, 5, 6 zlecane leczenie to SOF+ Peg-IFN +RBV przez 12 tygodni bądź SMV+ Peg-IFN +RBV (24/48 tyg). U osób uprzednio leczonych rekomenduje się leczenie SOF+ Peg-IFN +RBV przez 12 tyg. lub przez 24/48 tygodni SMV+ Peg-IFN +RBV.

Ogólnoświatowe wytyczne z 2013 (WGO) podkreślają, że celem leczenia osob z zakażeniem HCV jest osiągnięcie SVR24. Rekomendacje te wskazują, że bezinterferonowe terapie DAA  $\pm$  DAA  $\pm$  RBV mogą być stosowane w leczeniu pacjentów ze wszystkimi genotypami. U osób a genotypem 1, 2 i 3 zalecają leczenie sofosbuwirem i RBV przez 12 tygodni. U osób wcześniej nieleczonych z genotypem 2 i 3 rekomendują leczenie Peg-IFN/RBV (10g<75kg; 1,2kg>75kg) przez 48 tyg., u pacjentów z genotypem 4 leczenie może być skrócone do 24 tygodni w zależności od RVR pacjenta. Natomiast u osób nieskutecznie leczonych Peg-IFN/RBV z genotypem 2 i 3 zalecają leczenie Peg-IFN przez 72 tygodnie.

Aktualizacja kanadyjskich wytycznych z 2013 r. pojawiła się w związku z dostępem do dwóch nowych leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA): symeprewirem oraz sofosbuwirem. Rekomendacje te wskazują z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV mogą być łączone poszczególne DAA. 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 2015 oraz EASL 2015) 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 sofosbuwir.

Kanadyjska agencja CIHR rekomendują schematy leczenia SOF u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV bez względu na genotyp HCV.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AASLD 2015 nieleczeni	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p><u>U osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 12 tyg (bez marskość wątroby) lub 24 tygodnie (z marskość wątroby).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej nieleczonych, <b>nie zaleca</b> się terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 24 tyg.</li> <li>terapię z udziałem telaprewiru lub boceprewiru czy ledipaswiru</li> <li>monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) + Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej nieleczonych, <b>nie zaleca</b> się terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 24 tyg lub 48tyg.</li> <li>monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> <li>terapię z udziałem telaprewiru lub boceprewiru czy ledipaswiru</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.</li> <li>parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 12 tyg.</li> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) + Peg-IFN przez 12 tyg.</li> <li>sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, <b>nie zaleca</b> się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN + RBV +/- symeprewir przez od 12 do 48 tyg.</li> <li>monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> <li>schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 5 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 48 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 6 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) + Peg-IFN przez 12 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 5 i 6 wirusa, wcześniej nieleczonych, <b>nie zaleca</b> się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> <li>schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru</li> </ul>
Stany Zjednoczone	AASLD 2015 Bezsuktecznie leczeni	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p><u>U osób z genotypem 2 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dzienne dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 12 tyg lub 16 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</li> <li>U osób z genotypem 2 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>nie zalecana</b> się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peg-IFN + RBV +/- telaprewir lub boceprewir</li> <li>• monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> <li>• ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg)</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 3 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>zalecane leczenie to (dziennie dawki):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 24 tyg.</b></li> </ul> </li> <li>Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</b></li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 3 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>nie zalecana</b> się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA</li> <li>• Peg-IFN + RBV przez 24 tyg lub 48 tyg.</li> <li>• schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru lub symeprewiru</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 4 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>zalecane leczenie to (dziennie dawki):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.</b></li> <li>• <b>parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) przez 12 tyg.</b></li> <li>• sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) przez 12 tyg.</li> <li>• sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [&lt;75 kg] 1200 mg [&gt;75 kg]) przez 24 tyg.</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 4 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>nie zalecana</b> się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peg-IFN + RBV +/- telaprewir lub boceprewir</li> <li>• monoterapia Peg-IFN i RBV lub DAA</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 5 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>zalecane leczenie to (dziennie dawki):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg</b></li> </ul> </li> <li>Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 48 tyg.</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 6 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>zalecane leczenie to (dziennie dawki):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> </li> <li>Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (400 mg) + RBV dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [&lt;75 kg] do 1200 mg [&gt; 75 kg]) +Peg-IFN (tygodniowo) przez 12 tyg (u pacjentów którzy mogą otrzymywać Peg-IFN).</li> </ul> </li> <li>U osób z genotypem 5 i 6 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, <b>nie zalecana</b> się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia Peg-IFN i RBV lub DAA</li> <li>• schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru</li> </ul> </li> </ul>
Kanada	CASL 2015	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p>Wg rekomendacji CASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie powinno być rozważone u wszystkich osób z WZW typu C</li> <li>• <b>leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR). Osiągnięcie SVR po 12 tyg. terapii jest uznawane jako trwałe wyleczenie, gdyż przypadki nawrotu choroby u pacjentów, którzy osiągnęli SVR zdarzają się bardzo rzadko.</b></li> <li>• wykrycie rodzaju genotypu wirusa (od 1 do 6) oraz w przypadku wirusa o genotypie 1 – podgenotypu: 1a lub 1b jest podstawą do wyboru terapii. Podkreśla się, że w niektórych przypadkach istnieje potrzeba wykrycia polimorfizmu Q80K,</li> <li>• niezbędnym etapem wdrożenia prawidłowego leczenia jest ocena zwłóknienia wątroby u pacjentów</li> <li>• genotypowanie IL28B może dostarczać informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zależności od genotypu oraz może być pomocne przy wyborze leczenia,</li> <li>U osób z genotypem 2 wirusa,</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>A) wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schematy leczenia bez interferonu: SOF+RBV,</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> <li>• PEG/RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej nieleczonych, <b>nie zaleca się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV/PI</li> <li>• SOF/LDV</li> <li>• PTVr/OBV/DSV±RBV</li> <li>• SOF/SIM</li> </ul> <p><u>B) u osób wcześniej leczonych bez marskości wątroby, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej leczonych bez marskości wątroby, <b>nie zaleca się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV</li> </ul> <p><u>C) u osób wcześniej leczonych z marskości wątroby, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/ RBV przez 16 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej leczonych z marskości wątroby, <b>nie zaleca się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV/PI</li> <li>• SOF/LDV</li> <li>• PTVr/OBV/DSV±RBV</li> <li>• SOF/SIM</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 3 wirusa,</u></p> <p><u>A) wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/LDV/RBV przez 12 tyg.</li> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, <b>nie zaleca się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV/PI</li> <li>• PTVr/OBV/DSV±RBV</li> <li>• SOF/SIM</li> </ul> <p><u>B) u osób wcześniej nieleczonych z marskości wątroby, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/LDV/RBV przez 12 tyg.</li> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej nieleczonych z marskości wątroby, <b>nie zaleca się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV</li> </ul> <p><u>C) u osób wcześniej leczonych bez marskości wątroby, zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/LDV/RBV przez 12 tyg.</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej leczonych bez marskości wątroby, <b>nie zaleca się</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV/PI</li> </ul> <p>D) u osób wcześniej leczonych z marskości wątroby, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 24 tyg.</li> <li>• SOF/LDV/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 3 wirusa, wcześniej leczonych z marskości wątroby, <b>nie zaleca się</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTVr/OBV/DSV±RBV</li> <li>• SOF/SIM</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 4 wirusa zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTVr/OBV/RBV przez 12 tyg.</li> <li>• SOF/LDV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/RBV przez 24 tyg.</li> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> <li>• SIM/PEG/RBV przez 24-48 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4 wirusa <b>nie zaleca się</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG/RBV</li> <li>• PEG/RBV/BOC albo TVR</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 5 wirusa zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 5 wirusa <b>nie zaleca się</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTVr/OBV/DSV±RBV</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 6 wirusa zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/LDV przez 12 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SIM/PEG/RBV przez 12 tyg.</li> </ul>																				
Stany Zjednoczone	DVA 2015	<p><b>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p>Wg wytycznych DVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, natomiast w przypadku braku zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) konieczność szybkiego wdrożenia leczenia nie jest tak istotna, nie mniej jednak wymagane jest poinformowanie o nowych metodach leczenia,</li> <li>• <b>FDA zatwierdziła SVR12 jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności terapii antywirusowych w leczeniu WZW typu C, jako wskaźnik, który w zadowalającym stopniu prognozuje o wyleczeniu.</b></li> </ul> <p>Zalecane schematy leczenia dla pacjentów z HCV a także z koinfekcją HIV/HCV</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HCV Genotyp</th> <th>Leczenie</th> <th>Marskość wątroby</th> <th>Rekomendowane leczenie</th> <th>Alternatywne leczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>nieleczeni</td> <td>tak/nie</td> <td>Sofosbuwir + RBV x 12 tyg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>leczeni</td> <td>tak/nie</td> <td>Sofosbuwir + RBV x 12 lub 16 tyg u chorych uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej lub marskością wątroby Sofosbuwir + PEG-IFN + RBV x 12 tyg; schemat nie zatwierdzony przez FDA</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td rowspan="2">nieleczeni</td> <td rowspan="2">nie</td> <td>Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg (schemat nie zatwierdzony przez FDA)</td> <td rowspan="2">Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA</td> </tr> <tr> <td>sofosbuwir + RBV x 24 tyg</td> </tr> </tbody> </table>	HCV Genotyp	Leczenie	Marskość wątroby	Rekomendowane leczenie	Alternatywne leczenie	2	nieleczeni	tak/nie	Sofosbuwir + RBV x 12 tyg	-	leczeni	tak/nie	Sofosbuwir + RBV x 12 lub 16 tyg u chorych uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej lub marskością wątroby Sofosbuwir + PEG-IFN + RBV x 12 tyg; schemat nie zatwierdzony przez FDA	-	3	nieleczeni	nie	Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg (schemat nie zatwierdzony przez FDA)	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA	sofosbuwir + RBV x 24 tyg
HCV Genotyp	Leczenie	Marskość wątroby	Rekomendowane leczenie	Alternatywne leczenie																		
2	nieleczeni	tak/nie	Sofosbuwir + RBV x 12 tyg	-																		
	leczeni	tak/nie	Sofosbuwir + RBV x 12 lub 16 tyg u chorych uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej lub marskością wątroby Sofosbuwir + PEG-IFN + RBV x 12 tyg; schemat nie zatwierdzony przez FDA	-																		
3	nieleczeni	nie	Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg (schemat nie zatwierdzony przez FDA)	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA																		
			sofosbuwir + RBV x 24 tyg																			

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje						
				tak	Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg (schemat nie zatwierdzony przez FDA)	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA		
			leczeni	nie	Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg (schemat nie zatwierdzony przez FDA)	Sofosbuwir + RBV x 24 tyg		
				tak	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA		
			Nieleczeni/ leczeni	tak/nie	Ledipaswir/sofosbuwir+RBV x 12 tyg, schemat nie zatwierdzony przez FDA	Ledipaswir/sofosbuwir + RBV x 12 tyg schemat nie zatwierdzony przez FDA		
					4	nie	parytaprewir + rytonawir + ombitaswir + RBV x 12 tyg, nie może być stosowany u pacjentów z HIV/HCV koinfekcją, schemat nie zatwierdzony przez FDA, nie może być stosowany u pacjentów z nieskutecznym leczeniem DAA	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg
					4	tak	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg	Sofosbuwir + PEG-IFN/RBV x 12 tyg
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2015	<p><b>Rekomendacje leczenia WZW typu C.</b>  Wg rekomendacji PGE HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących,</li> <li>należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych: z włóknieniem wątroby (F≥3), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna, chłoniaki B-NHL i inne),</li> <li>genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych,</li> <li>badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa, nie należy stosować terapii zawierającej SMV,</li> <li>leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR),</li> <li>terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe.</li> </ul> <p>Wg ekspertów, podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV.  W tabeli poniżej znajduje się zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2015, które najbardziej dostosowane są do polskich realiów.</p>						
		<b>Genotyp</b>	<b>Populacja</b>	<b>Leki</b>	<b>Czas terapii</b>			
		1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN+RBV	BOC+PegIFN+RBV TVR+PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SMV+PegIFN+RBV DCV+PegIFN+RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)			
			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFN+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN,</li> <li>•Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby,</li> <li>•Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)</li> </ul>	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.			



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
		2	Nieleczeni	PegIFN+RBV	16-24 tyg.	
			•Przeciskazania lub nietolerancja INF, nieskuteczność PegIFN+RBV u chorych z zaawansowanym włóknieniem (F3-F4)	SOF+ RBV	12 tyg.(24 tyg. w F4)	
		3	•niewyrównania funkcji wątroby			
			Nieleczeni	PegIFN+RBV	16-24 tyg.	
			•Nieskuteczność PegIFN+RBV u chorych z włóknieniem (F1-F2)	SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	
			•Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby			
		4	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN, niewyrównana funkcja wątroby	SOF+RBV	24 tyg.	
			Nieskuteczność terapii trójlekowej lub SOF+RBV lub włóknienie (F3-F4)	SOF+DCV+/-RBV SOF+LDV+RBV	24 tyg. 24 tyg.	
			Włóknienie na poziomie F1-F2	DCV+ PegIFN+RBV PTV/r/OBV+RBV SMV+PegIFN+RBV SOF+DCV SOF+LDV SOF+PegIFN+RBV	24 tyg. 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg. 12 tyg. 12 tyg.	
			•Zaawansowane włóknienie (F3-F4)	PTV/r/OBV+RBV SOF+DCV SOF+DCV+RBV SOF+LDV SOF+SMV±RBV	12 tyg. w F3:24 tyg. 12 tyg. w F3 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3: 24 tyg. w F4 12 tyg.	
			•Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN			
		5 i 6	Niewyrównana funkcja wątroby	SOF+LDV+RBV	24 tyg.	
			Nieleczeni oraz z nieskuteczną uprzednią terapią	SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	
		1,2,3,4,5,6	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF+RBV	24 tyg.	
		1,4		PTV/OBV/r+DSV+RBV(G1)	12 tyg. W G1b (jeżeli Child-Pugh A; 24 tyg. u zakażonych G1a lub G4)	
				PTV/OBV/r+ RBV (G4)	24 tyg.	
1,3,4,5,6		SOF+LDV+RBV	24 tyg.			
		SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.			
2		SOF+RBV	12-24 tyg.			
1,4	Po przeszczepieniu wątroby	PTV/OBV/r+DSV+RBV (G1)	24 tyg.			
		PTV/OBV/r+ RBV (G4)	24 tyg.			
		SOF+LDV+RBV	24 tyg.			
		SOF+SMV+/-RBV	12-24 tyg.			

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
Europa	EASL 2015	<b>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</b>								
		Wg rekomendacji AASLD/IDSA:								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV - pierwszeństwo dla osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir),</li> <li>zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), w celu poczekania na terapię alternatywną, potencjalnie bardziej skuteczną, czy też przynoszącą mniej działań niepożądanych,</li> <li>celem terapii antywirusowej w przypadku WZW typu C jest osiągnięcie SVR w 12 tyg. po zakończeniu leczenia (SVR12) bądź SVR w 24 tyg. po zakończeniu leczenia (SVR 24) wykazano, że SVR jest bardzo dobrym wskaźnikiem prognostycznym w leczeniu WZW typu C (w badaniu prospektywnym wystąpienie SVR12 wiązało się z trwałym wyleczeniem u ponad 99% badanych, w okresie obserwacyjnym <math>\geq</math> 5 lat).</li> </ul>								
		<b>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C u pacjentów z HCV, HCV/HIV z przewlekłym zapaleniem wątroby bez marskości u pacjentów nieleczonych i nieskutecznie leczonych PegIFN-i RBV.</b>								
		Genotyp	PegIFN- $\alpha$ , RBV i sofosbuwir	PegIFN- $\alpha$ , RBV i symeprewir	Sofosbuwir i RBV	Sofosbuwir i ledipaswir	Rytonawir, parytaprewir, ombitaswir, dazabuwir	Rytonawir, parytaprewir, ombitaswir	Sofosbuwir i symeprewir	Sofosbuwir i daklataswir
		2	12 tyg	nie	12 tyg	nie	nie	nie	nie	12 tyg bez RBV
		3	12 tyg	nie	24 tyg	nie	nie	nie	nie	12 tyg bez RBV
		4	12 tyg	12 tyg- pac jęci wcześniej nieleczeni lub leczeni nieskutecznie z nawrotem wirerii bądź 24 tygodnie pacjenci z częściąową lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej	nie	12 tyg bez RBV	nie	12 tyg bez RBV	12 tyg bez RBV	12 tyg bez RBV
		5 i 6	12 tyg	nie	nie	12 tyg bez RBV	nie	nie	nie	12 tyg bez RBV
		<b>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C u pacjentów z HCV, HCV/HIV z przewlekłym zapaleniem wątroby z marskością u pacjentów nieleczonych i nieskutecznie leczonych PegIFN-i RBV.</b>								
Genotyp	PegIFN- $\alpha$ , RBV i sofosbuwir	PegIFN- $\alpha$ , RBV i symeprewir	Sofosbuwir i RBV	Sofosbuwir i ledipaswir	Rytonawir, parytaprewir, ombitaswir, dazabuwir	Rytonawir, parytaprewir, ombitaswir	Sofosbuwir i symeprewir	Sofosbuwir i daklataswir		
2	12 tyg	nie	16-24 tyg	nie	nie	nie	nie	12 tyg bez RBV		
3	12 tyg	nie	nie	nie	nie	nie	nie	12 tyg z RBV		

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
		4	12 tyg	12 tyg- pac jęci wcześniej nieleczeni lub leczeni nieskutecznie z nawrotem wirerii bądź 24 tygodnie pacjenci z częściową lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej	nie	12 tyg z RBV bądź 24 tyg bez RBV, lub 24 tyg z RBV u osób z przewidywanym niskim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie	nie	24 tyg z RBV	12 tyg z RBV, 24 tyg bez RBV	12 tyg z RBV, 24 tyg bez RBV
		5 i 6	12 tyg	nie	nie	12 tyg z RBV bądź 24 tyg bez RBV, lub 24 tyg z RBV u osób z przewidywanym niskim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie	nie	nie	nie	12 tyg z RBV, 24 tyg bez RBV
Ogólnościatowe	WHO 2014	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</b></p> <p>Wg wytycznych WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV.</li> </ul> <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegIFN+RBV – podkreślają, że interferon pegylowany jest bardziej efektywny niż niepegylowany,</li> <li>leczenie PegIFN+RBV u pacjentów z genotypem 1 i 4 powinno trwać 48-72 tygodni, natomiast u pacjentów z genotypem 2 i 3 24-48 tygodni przy czym u uzasadnionych przypadkach np.: u pacjentów z maskością wątroby leczenie może zostać przedłużone.</li> </ul> <p>WHO zwraca również uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością działań niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+PegIFN (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegIFN oraz RBV)..</li> </ul>								
Kanada	CIHR 2014	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia WZW typu C u osób dorosłych z koinfekcją HIV/HCV.</b></p> <p>Aktualizacja kanadyjskich wytycznych z 2013 r. pojawiła się w związku z dostępem do dwóch nowych leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA): symeprewirem oraz sofosbuwirem. Rekomendacje te wskazują z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV mogą być łączone poszczególne DAA. Jeżeli chodzi o symeprewir, jest on zalecany jeżeli zakażenie HIV jest leczone przy pomocy leków tj.: raltegrawir oraz ryliwiryryna. Niezalecany jest natomiast przy terapii następującymi lekami: elwitegrawir, efawirenz, etrawiryryna, atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, fosamprenawir/rytonawir oraz lopinawir/rytonawir.</p> <p><u>U osób z genotypem 2 wirusa.</u></p> <p>A) wcześniej leczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF 400mg + RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF 400mg + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg.</li> </ul> <p><u>U osób z genotypem 3 wirusa.</u></p> <p>A) wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to:</p>								

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF 400mg + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg.</li> <li>• SOF 400mg + RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <u>B) wcześniej leczonych, zalecane leczenie to:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF 400mg + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg.</li> </ul> Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF 400mg + RBV przez 24 tyg.</li> </ul> <u>U osób z genotypem 4 wirusa,</u> <u>wcześniej nieleczonych/leczonych, zalecane leczenie to:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF 400mg + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg.</li> </ul>			
Wielka Brytania	<b>UK consensus (British Viral Hepatitis group; British Society of Gastroenterology Liver Committee; British Association for the Study of Liver; Scottish Society of Gastroenterology; Scottish Viral Hepatitis group; Scottish Viral Hepatitis Nurses group) 2014</b>	Genotyp	pacjenci nieleczeni	pacjenci wcześniej leczeni	pacjenci z marskością wątroby bądź zaawansowanym włóknieniem
		2	SOF+RBV (12 tyg)	SOF+RBV (12 tyg)	SOF+RBV (12 tyg)
		3	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (24 tyg)
			Peg-IFN +RBV (24 tyg)	SOF + RBV (24 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)
			SOF+RBV (24 tyg)		
		4,5,6	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)
SMV+ Peg-IFN +RBV (24/48 tyg)	SMV+ Peg-IFN +RBV (24/48 tyg)				
Ogólnostanowe	WGO 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celem leczenia jest osiągnięcie SVR24</li> <li>• u osób wcześniej nieleczonych z genotypem 2 i 3 rekomenduje się leczenie Peg-IFN/RBV (10g&lt;75kg; 1,2kg&gt;75kg) przez 48 tyg., u pacjentów z genotypem 4 leczenie może być skrócone do 24 tygodni w zależności od RVR pacjenta</li> <li>• u osób nieskutecznie leczonych Peg-IFN/RBV z genotypem 2 i 3 zaleca się leczenie Peg-IFN przez 72 tygodnie</li> <li>• bezinterferonowe terapie DAA ± DAA ± RBV mogą być stosowane w leczeniu pacjentów ze wszystkimi genotypami</li> <li>• u osób a genotypem 1, 2 i 3 zaleca się leczenie sofosbuwirem i RBV przez 12 tygodni</li> </ul>			

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
[REDACTED]	„1.PEG-IFN + Rybawiryra – około 95% 2.Pozostałe (interferon naturalny, interferon rekombinowany, PEG-IFN w monoterapii) – około 5% Leczenie nie jest stosowane w przypadku osób z brakiem włóknienia (F0), u których zazwyczaj prowadzona jest obserwacja i brak aktywnego leczenia. Pacjenci tacy stanowią około 15-20% zakażonych HCV.”	„Wprowadzenie wnioskowanej i ocenianej technologii zastąpi terapię PEG-IFN + Rybawiryra u około 50% pacjentów, przede wszystkim u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz u chorych z zaawansowanym włóknieniem i przeciwwskazaniami do interferonu (dla opcji bezinterferonowej).”	„PEG-IFN + Rybawiryra”	„Skuteczność stosowanej terapii pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną zależy od dwóch czynników – genotypu wirusa i stopnia zaawansowania zmian w wątrobie. W przypadku genotypu 2 jest to wartość sięgająca 80%, genotypu 3 - 72%, natomiast w genotypie 4, podobnie jak w 1,- około 38%. Liczby te ulegają istotnemu obniżeniu w przypadku chorych z marskością. I tak u pacjentów z F4 (marskość) skuteczność w genotypie 2 oceniana jest na 69%, genotypie 3 - 33%, w genotypie 4 – 17%. Skuteczność w genotypie 5 i 6 jest oceniana na poziomie przypominającym genotyp 1, choć należy zaznaczyć, że nie ma zbyt wielu analiz skuteczności w tych genotypach, a duża heterogenność genotypu 6 nakazuje bardzo ostrożne podejście do uśredniania skuteczności terapii. Aghemo A, Rumi MG, Monico S, et al. The pattern of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment failure in cirrhotic patients depends on hepatitis C virus genotype. Antiviral Therapy 2009; 14: 577-584
[REDACTED]	„1) Peginterferon + rybawiryra 77% 2) Interferon naturalny + rybawiryra 2 % 3) Interferon rekombinowany + rybawiryra 1% 4) Brak aktywnego leczenia 20%”	„1)Brak aktywnego leczenia 2) Peginterferon + rybawiryra 3) Interferon naturalny + rybawiryra 4) Interferon rekombinowany + rybawiryra”	„Interferon naturalny + rybawiryra: skuteczność ok 15%”	„Peginterferon +rybawiryra Peginterferon i rybawiryra stosowane są w Polsce w leczeniu zakażeń genotypami 3 i 4 HCV od ok. 10 lat, a efekty terapii są korzystniejsze niż leczenie interferonami rekombinowanymi lub naturalnym, jednakże wielu chorych (zależnie od genotypu HCV) pozostaje niewyleczonych. Dla chorych zakażonych genotypami 5 i 6 nie było dotychczas miejsca w programie lekowym. Wobec znacznie wyższej skuteczności terapii z zastosowaniem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej na terapię peginterferonem i rybawiryną wydają się być niesatysfakcjonujące.”
[REDACTED]	„Nie dotyczy”	„Należy się spodziewać, iż wnioskowana technologia zastąpi częściowo tradycyjną terapię dwulekową z zastosowaniem pegylovanego interferonu i rybawiryry.”	„Najprawdopodobniej tańsza od wnioskowane będzie wspomniana wcześniej terapia tradycyjna.”	„Wnioskowana terapia należy obecnie do najbardziej skutecznych.”

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa (PegINF) i rybawiryny (RBV) lub w przypadku pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii interferonem brak terapii przeciwwirusowej. W przypadku drugiej linii leczenia po nieskuteczności wcześniejszej terapii jako komparator dla wszystkich genotypów wybrano brak terapii przeciwwirusowej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Genotyp 2, 3, 4, 5, 6.                      Pacjenci nieleczeni:  <b>PegIFNα+RBV,</b></p> <p>Genotyp 2, 3, 4, 5, 6.                      Pacjenci z nietolerancją /                      przeciwwskazaniami do                      terapii interferonem:  <b>brak terapii                      przeciwwirusowej</b></p> <p>Genotyp 2, 3, 4, 5, 6.                      Pacjenci po                      niepowodzeniu                      wcześniejszej terapii:  <b>brak terapii                      przeciwwirusowej/                      PegIFNα+RBV</b></p>	<p>„Aktualnie w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 2–6 dostępna jest tylko jedna aktywna forma terapii złożona z PegIFNα oraz RBV (standardowa terapia dwulekowa), która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są przy przeciwwskazaniach do zastosowania PegIFNα, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, (...)”</p> <p>Ponadto, ze środków publicznych nie jest finansowana żadna terapia przeznaczona dla pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów, gdyż wszystkie dostępne schematy terapeutyczne zawierają w swym składzie IFNα.</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Nie uwzględniono preparatów Viekirax/Olysis/Daklinza w subpopulacji pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do interferonów z genotypem 4. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne.</p> <p>Wyjątek stanowi terapia skojarzona symeprewir + RBV finansowana od 1 maja 2015 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, u pacjentów z genotypem 1 i 4. Zmiany w programie lekowym wprowadzone zostały po dacie złożenia wniosku.</p> <p>Pacjenci po nieskutecznej terapii IFN mają możliwość zastosowania reterapii IFN. Możliwość zastosowania reterapii dopuszcza aktualny program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, wskazuje opinia eksperta ( ) i pośrednio dane NFZ (załącznik 5).</p>

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych, odnalazł 5 opracowań wtórnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem SOF ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów zainfekowanych HCV o GT2–6.

W tabeli poniżej opisano niniejsze publikacje.

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego odnoszącego się do efektywności wnioskowanych leków

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
<b>Koff 2014</b>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p>Przeszukane bazy:                      PubMed, abstrakty konferencyjne AASLD 2013</p> <p>Data przeszukania: 15 listopada</p> <p>Analiza danych:                      jakościowa</p> <p>N badań/ N pts: 21/&gt;3000</p> <p>Punkty końcowe:                      SVR, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, AEs</p> <p>Metodyka badań</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia sofosbuwir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C</p>	<p>Interwencja: SOF.</p> <p>Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW C.</p>	<p>Sofosbuwir jest dobrze tolerowaną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z przewlekłym WZW C. Podawany w skojarzeniu z RBV lub RBV i PegIFNα rzadko prowadzi do wystąpienia przełomu wirusologicznego i cechuje się bardzo szybką supresją wirēmii. Nie odnotowano przypadków wystąpienia lekoopornych mutantów. Długoterminowe badania kontrolne są niezbędne, aby potwierdzić trwałość zwalczania wirusa u pacjentów, którzy osiągają SVR12 i SVR24. Dwulekowa 12-tygodniowa terapia SOF w skojarzeniu z RBV powinna zostać rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z GT2 HCV, natomiast wydłużenie terapii dwulekowej do 24 tyg. powinno być zalecane w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych, zainfekowanych wirusem GT3 HCV. U</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
	włączonych do przeglądu: RCT/nRCT			pacjentów zarażonych GT1 HCV powinno stosować się terapię trójlekową z SOF w skojarzeniu z RBV i PegIFN. Ze względu na małą ilość dowodów nie było możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania SOF u pacjentów zarażonych GT4, GT5 oraz GT6 wirusa.
<b>Kohli 2014</b>	Przegląd systematyczny Przeszukane bazy: Web of Science, Scopus, Embase, Agricola, Cochrane Library, Cinahl Plus, ClinicalTrials.gov, Conference Papers Index, Gideon, PsycINFO, Google Scholar, Oaister Data przeszukania: 30 maja 2014 Analiza danych: jakościowa N badań/ N pts: 41/19 063 Punkty końcowe: SVR, AE Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-IV fazy RCT/nRCT	Porównanie bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji zatwierdzonych schematów opartych na interferonie stosowanych do leczenia infekcji HCV oraz koinfekcji wirusem HIV i HCV z schematami bezinterferonowej terapii.	Interwencja: Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW C. Interwencja: SOF, BOC, TVR, PegIFN, RBV, simeprewir	U pacjentów zarażonych GT2 lub GT3 HCV, niezależnie od historii wcześniejszego leczenia, terapia z wykorzystaniem SOF charakteryzuje się wysoką skutecznością i jest korzystniejszą opcją terapeutyczną w porównaniu z leczeniem PegIFN i RBV przez 24 tyg. Podawanie SOF w skojarzeniu z RBV i PegIFN u wcześniej nieleczonych pacjentów z GT1 HCV charakteryzuje się lepszą skutecznością w porównaniu do terapii PegIFNα i RBV, przy czym wydłużenie terapii z 12 do 24 tyg. nie przynosi dodatkowych efektów terapeutycznych. Terapia dwulekowa SOF+RBV przynosi umiarkowane korzyści pacjentom wcześniej nieleczonym zarażonym GT1 HCV, zaś u pacjentów po uprzednim leczeniu nie jest skuteczna i nie powinna być stosowana
<b>Liu 2014</b>	Przegląd systematyczny Przeszukane bazy: Database of Systematic Reviews, EMBASE, Web of Science Data przeszukania: 23 stycznia 2014 Analiza danych: ilościowa N badań/ N pts: 7/bd Punkty końcowe: SVR, RVR, EVR, nawrót, AE Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-IV fazy RCT/nRCT	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartej na sofosbuwirze u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV wcześniej nieleczonych.	Interwencja: SOF Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW C.	Terapia z wykorzystaniem SOF jest dobrze tolerowaną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z przewlekłym WZW C, niezależnie od genotypu wirusa jaki wywołał infekcję. Terapia trójlekowa, SOF w skojarzeniu z PegIFN i RBV cechuje się najwyższą skutecznością i pozwala osiągnąć SVR24 u ponad 90% pacjentów uprzednio nieleczonych. Przedwczesne przerwanie trójlekowej terapii jest rzadkie i wiąże się głównie z AE wywołanymi przyjmowaniem PegIFN i/lub RBV. Do najczęściej obserwowanych AE należą zmęczenie (53% leczonych), ból głowy (39% leczonych), nudności (34% leczonych), dreszcze (28% leczonych), bezsenność (24% leczonych), wysypka (23% leczonych). Terapia dwulekowa (SOF+RBV) cechuje się niższą, aczkolwiek wciąż satysfakcjonującą skutecznością (SVR24 osiąga około 76% chorych nieleczonych oraz 51% po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), przy czym odsetek AE, w tym również o charakterze hematologicznym, ulega znacznemu zmniejszeniu w porównaniu do schematów zawierających PegIFN. Do najczęściej obserwowanych AE należą zmęczenie (32% leczonych), ból głowy (26% leczonych), nudności (21% leczonych).
<b>Rose 2014</b>	Przegląd systematyczny Przeszukane bazy: MEDLINE, abstrakty konferencyjne AASLD, CROI, EASL Data przeszukania: kwiecień 2014 Analiza danych:	Zastosowanie sofosbuwiru do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV).	Interwencja: SOF Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW C.	Dwulekowa terapia SOF w skojarzeniu z RBV jest wysoce efektywna w leczeniu pacjentów z GT2/3 HCV. U pacjentów z GT1 HCV 12-tygodniowa trójlekowa terapia SOF, RBV i PegIFNα pozwala na osiągnięcie trwałej odpowiedzi u ponad 90% leczonych. Leczenie SOF jest dobrze tolerowane, u pacjentów przyjmujących terapię dwulekową (SOF+RBV) nie ma

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
	<p>jakościowa</p> <p>N badań/ N pts: 11/bd</p> <p>Punkty końcowe: SVR, AEs</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-III fazy RCT/nRCT</p>			<p>potrzeby przerwania terapii ze względu na AE, z mniejszą częstością występują także bóle głowy, bezsenność, zmęczenie, nudności – charakterystyczne przy leczeniu z zastosowaniem PegIFN.</p>
<b>Younossi 2015</b>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, PubMed</p> <p>Data przeszukania: październik 2014</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>N badań/ N pts: bd/bd</p> <p>Punkty końcowe: Jakość życia, produktywność</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/nRCT III fazy</p>	<p>Wpływ leczenia HCV na na polepszenie jakości życia pacjentów z WZW C</p>	<p>Interwencja: SOF, SOF+LDV, SIM</p> <p>Populacja: Przewlekłe WZW C (w tym koinfekcje)</p>	<p>Schematy terapeutyczne z zastosowaniem najnowszych DAA (bez PegIFN i/lub RBV) istotnie wpływają na polepszenie jakości życia pacjentów z WZW C, jednocześnie w przeciwieństwie do schematów tradycyjnych (PegIFN + RBV) w czasie trwania terapii nie wywierają negatywnego wpływu na produktywność pacjentów (bezproduktywna obecność w pracy/absencja w pracy) oraz adherencję terapeutyczną, co w końcowym efekcie może przekładać się na sukces terapeutyczny.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych naukowych dokonano przeglądu baz:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ICTRP, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD, NATAP),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- strony producenta (Gilead).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 16.06.2015 r., (patrz Zał. 6) w wyniku którego odnaleziono 3 badania:

- PHOTON-2 – sofosbuwir + rybawiryna w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z infekcją HIV,
- Curry 2015 i Charlton 2015 – sofosbuwir + rybawiryna w zapobieganiu nawrotom HCV po przeszczepieniu wątroby,

Jednakże ze względu na kryteria wykluczenia z przeglądu wnioskodawcy tj. m.in.: pacjenci z HCV z koinfekcją HIV, pacjenci z HCV oczekujący na przeszczep lub po przeszczepie narządów, nie włączono ww. badań dla analizy.



## 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>			
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi</b>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <p>Pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni wirusem HCV o genotypie 2, 3, 4, 5 lub 6, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego lub</li> <li>- wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem.</li> </ul>	<p>Populację badaną stanowili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,</li> <li>• pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,</li> <li>• pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,</li> <li>• pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,</li> <li>• wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,</li> <li>• narkomani,</li> <li>• bezdomni.</li> </ul>	<p>Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia częściowo zgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego projektu programu lekowego przez MZ. Zgodnie z projektem do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 2-6,</li> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 2-6</li> <li>• ze zmianami zapalnymi i włóknienia w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a obrazie histopatologicznym wątroby</li> <li>• u świadczeniobiorców z genotypem 4,5 lub 6 i niewyrównaną marskością wątroby</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmują populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów</li> <li>• pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,</li> <li>• pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC</li> </ul>
<b>Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej</b>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C ze stwierdzonym włóknieniem wątroby, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów,</li> <li>-pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani,</li> <li>-pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV,</li> <li>-pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,</li> <li>-wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC,</li> <li>-populacje szczególne i wysoko wyselekcjonowane, np.: narkomani, bezdomni;</li> <li>-randomizację przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego.</li> </ul>	<p>W aktualnym program lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” koinfekcja HIV nie stanowi kryterium wykluczenia z terapii dwulekowej</p>
<b>Interwencja</b>			
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi</b>	<p>Sofosbuwir w dawce 400 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PegIFNa oraz RBV lub</li> <li>- RBV.</li> </ul>	-	Brak uwag.
<b>Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-PegIFNa2a+RBV,</li> <li>-PegIFNa2b+RBV.</li> </ul>	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Komparatory</b>			
Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi	<p>Terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PegIFNα2a + RBV,</li> <li>- PegIFNα2b + RBV,</li> <li>- placebo lub brak leczenia przeciw-wirusowego</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV,</li> <li>o Interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,</li> <li>o Terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym z wykorzystaniem innego PegIFNα + RBV, <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w obszarze zarejestrowanych wskazań:</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- boceprewiru (BOC),</li> <li>- telaprewiru (TVR),</li> <li>- simeprewiru (SMV),</li> <li>- daklataswiru (DTV),</li> <li>- ombitaswiru,</li> <li>- paritaprewiru w skojarzeniu z ritonavirem,</li> <li>- dasabuwiru (DAS).</li> </ul>	-	Od strony klinicznej w populacji pacjentów z genotypem 4 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem oraz pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do interferonów z genotypem 4 jako dodatkowe komparatory należałoby rozważyć preparaty Viekirax/ Olysio/ Daklinza. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne.
Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej			
<b>Punkty końcowe</b>			
Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),</li> <li>- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),</li> <li>- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR),</li> <li>- wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR),</li> <li>- przełom wirusologiczny,</li> <li>- nawrót choroby,</li> </ul> </li> <li>• <b>jakość życia w skali SF-36 i EQ-5D;</b></li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- działania niepożądane ogółem,</li> <li>- ciężkie działania niepożądane,</li> <li>- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,</li> <li>- działania niepożądane z podziałem na poszczególne</li> </ul>	-	Wytyczne EMA (2011) i FDA (2013) w sprawie oceny klinicznej produktów leczniczych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zaznaczają, że głównym celem terapii jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowany jako brak obecności HCV RNA w surowicy krwi 12 bądź 24 tygodni po zakończeniu planowanego leczenia. <b>Zalecanym punktem końcowym określającym skuteczność leczenia jest SVR12/24 (EMA) bądź SVR12 (FDA).</b> W badaniach przeprowadzonych przez FDA wykazano znamiennej korelację pomiędzy SVR12 i SVR 24, dlatego też SVR12 uznano jako adekwatny punkt końcowy w badaniach klinicznych zarówno opartych na leczeniu interferonami jak i terapii bezinterferonowych. Poimo zgodności wyników SVR12 i SVR24 FDA pokreśla, że w szczególności podczas badań z udziałem nowych klas DAA i nowych schematów kombinacji leków korelacja pomiędzy SVR12 i SVR24 powinna nadal

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej</b>	<p>zdarzenia.</p> <p>o trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)</p>		być oceniana.
<b>Typ badań</b>			
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi</b>  <b>Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• prospektywne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo SOF.</li> <li>• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> </ul>	-	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>			
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi</b>  <b>Efektywność kliniczna dwulekowej terapii standardowej</b>	<p>Zapytanie kliniczne   skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>- badania przeprowadzone u ludzi.</li> </ul> <p>- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania przeprowadzone u ludzi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,</li> <li>• nie podano schematu leczenia SOF,</li> <li>• stosowano wyłącznie niezarejestrowane schematy oparte na SOF</li> <li>• randomizację przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego</li> <li>• badań, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego lub pacjentów rasy czarnej, ze względu na odmienności epidemiologiczne oraz różnice w prawdopodobieństwie uzyskania SVR w porównaniu z populacją europejską</li> <li>• randomizację przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego.</li> </ul>	Brak uwag.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### **Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sovaldi**

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 2-6 HCV zidentyfikowano 14 badań opisanych w 39 publikacjach **dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Sovaldi**. Wśród nich odnaleziono 2 badania RCT porównujące w sposób bezpośredni SOF z dwulejkową terapią standardową (FISSION, GT2/3 – schemat SR12 zarejestrowany w terapii GT2 HCV) oraz względem PLC (POSITRON, GT2/3 – schemat SR12 zarejestrowany w terapii GT2 HCV). Pozostałe badania miały złożoną konstrukcję oraz oceniały różne schematy przyjmowania SOF w różnych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnianych na podstawie genotypu HCV. Jedno z badań (SPARE) zostało zakwalifikowane wyłącznie do analizy bezpieczeństwa, gdyż populację badaną stanowili tam pacjenci zakażeni GT1 HCV. Nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów SOF ze schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN i RBV w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 3, 4, 5 lub 6 HCV. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania poprzez zestawienie tabelaryczne wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej poszczególnych terapii.

#### **Populacja pacjentów z genotypem 2 i 3 HCV**

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SOF w populacji pacjentów zainfekowanych GT2 lub 3 HCV dostępne są w 9 badaniach włączonych do analizy w tym:

- w 5 badaniach fazy III:
  - Chulanov 2014 (12 tyg SOF + RBV vs 16 tyg SOF + RBV)
  - FISSION (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg PegIFN +RBV)
  - FUSION (12 tyg SOF+RBV + 4 tyg placebo vs 24 tyg SOF+RBV)
  - POSITRON (12 tyg SOF+RBV vs placebo)
  - VALENCE (12 tyg SOF+RBV ) z GT3 HCV przedłużono terapię do 24 tyg) vs placebo (w trakcie badania zaproponowano inne formy leczenia)
- w 4 badaniach fazy II:
  - ELECTRON 12 tyg (SOF + RBV) z trzema różnymi schematami trojlewkowymi (SOF + RBV + PegIFN), różniącymi się długością podawania PegIFN).
  - LONESTAR2 (12 tyg SOF + RBV + PegIFN)
  - PROTON (12 tyg SOF + RBV + PegIFN)
  - QUANTUM (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV)

Do badań rekrutowano chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (Chulanov 2014, ELECTRON, FISSION, PROTON), pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ELECTRON, LONESTAR2, FUSION), a także chorych nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem (POSITRON). Jedynie w badaniu VALENCE nie zastosowano żadnych obostrzeń dotyczących wcześniejszego leczenia. W większości prac oceniano 12-tygodniowe schematy dwulekowe z wykorzystaniem SOF oraz RBV. Badanie FISSION dostarcza informacji na temat skuteczności SOF w schemacie dwulekowym w porównaniu z terapią standardową złożoną z PegIFN $\alpha$  oraz RBV u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV dotychczas nieleczonych. W badaniu POSITRON oceniano natomiast terapię dwulejkową względem PLC u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których z różnych przyczyn nie można zastosować terapii opartej na interferonach. W obu przytoczonych powyżej badaniach SOF stosowano przez okres 12 tyg., co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla GT2 HCV, natomiast odbiega od wskazania rejestracyjnego dla populacji zakażonej GT3 HCV.

#### **Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV**

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SOF w populacji pacjentów zainfekowanych GT4 HCV dostępne są w 4 badaniach włączonych do analizy, w tym:

- w 2 badaniach fazy III:
  - Esmat 2014 (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV)
  - NEUTRINO (12 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV)
- w 2 badaniach fazy II:
  - ATOMIC (24 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV)
  - Ruane 2014 (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV)

W dwóch badaniach rekrutowano pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (ATOMIC, NEUTRINO), natomiast do pozostałych dwóch (Esmat 2014, Ruane 2014) kwalifikowano wyłącznie pacjentów egipskiego pochodzenia, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia. We wszystkich pracach oceniano SOF w schemacie zgodnym z ChPL, przy czym w randomizowanych badaniach Esmat 2014 i Ruane 2014 pacjenci otrzymywali SOF w terapii dwulekowej, co – zgodnie z warunkami rejestracyjnymi – może być wdrożone jedynie u chorych niekwalifikujących się do leczenia PegIFN $\alpha$ . Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z GT 1, 4, 5 lub 6 HCV) chorych z GT4 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym, **nie byli oni objęci randomizacją.**

#### **Populacja pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 5 lub 6 HCV**

- Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SOF w populacji pacjentów zainfekowanych GT 5 lub 6 dostępne są w 2 badaniach włączonych do analizy, w tym:
- w 1 badaniu fazy III – NEUTRINO (12 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV)
- w 1 badaniu fazy II – ATOMIC (24 tyg SOF+ PegIFN $\alpha$  + RBV pacjenci arbitralnie włączeni)

W obu pracach kryteria włączenia obejmowały pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo z GT5 oraz GT6 HCV, przy czym ostatecznie włączono tylko jednego chorego z GT5 (NEUTRINO) oraz 11 osób z GT 6 HCV. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię trójlekową z wykorzystaniem SOF, PegIFN $\alpha$  oraz RBV przez okres od 12 do 24 tygodni w schematach zgodnych z warunkami rejestracyjnymi. Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z GT 1, 4, 5 lub 6 HCV) chorych z GT5–6 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym nie byli oni objęci randomizacją.

#### **Skuteczność terapii standardowej**

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 9 badań opisanych w 13 publikacjach, w tym:

- 3 badania zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN $\alpha$  z IFN $\alpha$  rekombinowanym (rIFN $\alpha$ ) (oba w skojarzeniu z RBV),
- 3 badania porównujące bezpośrednio PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b (oba w skojarzeniu z RBV),
- 3 badania zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN $\alpha$  z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (SOF lub DTV).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																				
<b>Populacja pacjentów z genotypem 2 i 3 HCV</b>																								
<p><b>Chulanov 2014</b></p> <p>Źródło finansowania: Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3b, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1 i 3) w populacji rosyjskiej</p> <p>Testowana hipoteza: bd</p> <p>SOF + RBV (16 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.); układ równoległy</p> <p>Testowana hipoteza: bd</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)</p> <p>SOF + RBV (16 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.); układ równoległy</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 16 tyg./obserwacja do 40 tyg. 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1 lub 3);</li> <li>3. Pacjenci wcześniej nieleczeni.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Przeciwwskazania do terapii RBV;</li> <li>3. Nadmierne spożywanie a alkoholu;</li> <li>4. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>5. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>6. Inne choroby współwystępujące mogące wpłynąć na przebieg badania.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th colspan="2">GT1</th> <th colspan="2">GT3</th> </tr> <tr> <td></td> <th>SR16</th> <th>SR24</th> <th>SR16</th> <th>SR24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>32</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	GT1		GT3			SR16	SR24	SR16	SR24	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	Liczba pacjentów	32	34	30	31	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12, AEs prowadzące do utraty z badania</p> <p>Pozostałe PK: wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo</p>
Cecha populacji	GT1		GT3																					
	SR16	SR24	SR16	SR24																				
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE																				
Liczba pacjentów	32	34	30	31																				
<p><b>FISSION 2014</b></p> <p>Źródło finansowania: Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3).</p> <p>Testowana hipoteza: non-inferiority</p>	<p>• SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNa2a w dawce 180 µg/tydz.</p> <p>SOF + RBV (12 tyg.) vs PegIFNa + RBV (24 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥10 000IU/ml oznaczony co najmniej raz podczas screeningu, a także obecność przeciwciał anti-HCV, HCV RNA, lub oznaczenie genotypu wirusa ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania lub wykonanie biopsji potwierdzającej zmiany w wątrobie wywołane przewlekłą infekcją</li> <li>4. Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>5. BMI ≥18 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Inne poważne choroby współwystępujące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia, zaburzenia drgawkowe, źle kontrolowana cukrzyca);</li> <li>4. Ostre zapalenie trzustki z podniesionym poziomem lipazy;</li> <li>5. Przeszczep głównych organów w wywiadzie;</li> <li>6. Nadużywanie substancji psychoaktywnych;</li> <li>7. Niekontrolowana choroba tarczycy w wywiadzie lub nieprawidłowy poziom</li> </ol>	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24 nieskuteczność terapii, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, oporność, bezpieczeństwo</p>																				

			<p>TSH, T3 i/lub T4 podczas screeningu;</p> <p>8. Poziom neutrofilii &lt;1500 komorek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej &lt;1250 komorek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: &lt;11 g/dl u kobiet i &lt;12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: ≤90 000 komorek/mm<sup>3</sup> (w przypadku marskości ≤75 000 komorek/mm<sup>3</sup>), kreatyniny ≥1,5xULN;</p> <p>9. Szacunkowy GFR (współczynnik przesączu kłębuszkowego &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</p> <p>10. Poziom ALT lub AST ≥10xULN, bilirubiny całkowitej ≥1,5xULN, albuminy ≤3,2g/dl;</p> <p>11. Utrata &gt;400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>12. Klinicznie istotna alergia na analogi nukleozydów/nukleotydydów;</p> <p>13. Przyjmowanie środków antyneoplastycznych lub radioterapii w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>14. Przyjmowanie na 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania interwencji silnych leków z grupy inh bitorów-glikoproteiny;</p> <p>15. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1" data-bbox="1048 662 1803 770"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SR12</td> <td>PR24</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>256</td> <td>243</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SR12	PR24	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	Liczba pacjentów	256	243	
Cecha populacji	SR12	PR24											
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE											
Liczba pacjentów	256	243											
<p><b>FUSION</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3) po nieskutecznej terapii IFN.</p> <p>Testowana hipoteza: Superiority</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub odpowiadające PLC</p> <p>SOF + RBV (12 tyg.) + PLC (4 tyg.) vs SOF + RBV (16 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 16 tyg./obserwacja do 28 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥10 000IU/ml;</li> <li>4. Znany stopień zwłoknienia wątroby;</li> <li>5. Niepowodzenie terapii IFN □} RBV trwającej ≥12 tyg. (IFNα2a, PegIFNα2a, IFNα2b, PegIFNα2b, IFN alfacon-1);</li> <li>6. Dokumentacja medyczna zawierająca wystarczającą ilość danych dotyczących wcześniejszej terapii IFN;</li> <li>7. BMI ≥18 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG;</li> <li>9. Poziom hemoglobiny: ≥11 g/dl u kobiet i ≥12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: ≥50 000 komorek/μl;</li> <li>10. INR ≤1,5xULN;</li> <li>11. Poziom ALT lub AST ≤10xULN, bilirubiny ≤1,5xULN, albuminy ≥3g/dl;</li> <li>12. Poziom HbA1c ≤10%, klirens kreatyniny ≥60 ml/min.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> </ol>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo</p>									

			<p>4. Inne poważne choroby współwystępujące;  5. Przeszczep narządu w wywiadzie;  6. Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;  7. Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie;  8. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;  9. Przeciwwskazania do stosowania RBV;  10. Stałe przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych;  11. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące zakłócać wchłanianie badanych leków,  12. Nadmierne spożycie alkoholu lub narkotyki;  13. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi;  14. Utrata &gt;400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed badaniem;  15. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;  16. Znana nadwrażliwość na RBV, badaną interwencję, ich metabolity lub substancje pomocnicze.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1" data-bbox="1048 762 1800 868"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SR12</td> <td>SR16</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>TAK</td> <td>TAK</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>103</td> <td>98</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SR12	SR16	Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK	Liczba pacjentów	103	98	
Cecha populacji	SR12	SR16											
Wcześniejsze leczenie	TAK	TAK											
Liczba pacjentów	103	98											
<p><b>POSITRON</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Gilead Sciences</p>	<p>Randomizowane, zaślepienie, wielośrodowe badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób nietolerujących lub niekwalifikujących się do terapii IFN z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3).</p> <p>Testowana hipoteza: Superiority</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)</p> <p>SOF + RBV (12 tyg.) vs PLC; układ równoległy w schemacie 3:1</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3), potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥10 000 IU/ml;</li> <li>4. Wykluczony rozwój HCC;</li> <li>5. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>6. Dokumentacja medyczna potwierdzająca: a. brak zgody pacjenta na terapię IFN lub b. wystąpienie ≥1 chorób współistniejących (m.in. choroby autoimmunologiczne, psychiatryczne, napadowe, rogówki, źle kontrolowana cukrzyca), których przebieg może pogorszyć się po przyjęciu IFN lub c. brak tolerancji IFN, tj. przerwanie leczenia IFN ≤12 tyg. z powodu znacznego pogorszenia stanu choroby lub rozwoju: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. miejscowych lub ogólnoustrojowych działań niepożądanych,</li> <li>ii. zaburzeń psychiatrycznych;</li> <li>iii. zaburzeń funkcji poznawczych,</li> <li>iv. neuropatii,</li> <li>v. objawów grypopodobnych,</li> <li>vi. zatrucia żołądkowo-jelitowego,</li> </ol> </li> </ol>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12  Pozostałe PK: RVR, SVR4, SVR24, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo</p>									



		<p>vii. trombocytopenii lub neutropenii, viii. zapalenia jelita grubego, niealkoholowego zapalenia trzustki, zaburzeń okulistycznych, ix. choroby autoimmunologicznej; 7. BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup>, 8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG, 9. Poziom hemoglobiny: <math>\geq 11</math> g/dl u kobiet i <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn; 10. INR <math>\leq 1,5</math>xULN; 11. Poziom ALT lub AST <math>\leq 10</math>xULN, bilirubiny <math>\leq 1,5</math>xULN, a białki <math>\geq 3</math>g/dl; 12. Poziom HbA1c <math>\leq 10\%</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>4. Nowotwory zdiagnozowane lub leczone w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. Klinicznie istotna hemoglobinopatia, choroby płuc, kardiologiczne lub porfiria w wywiadzie;</li> <li>6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków;</li> <li>7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;</li> <li>8. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;</li> <li>10. Przeciwwskazania do stosowania RBV w tym znana nadwrażliwość na metabolity lub substancje pomocnicze;</li> <li>11. Utrata <math>&gt;400</math>ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;</li> <li>14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SR12</td> <td>PLC</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>207</td> <td>71</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SR12	PLC	Wcześniejsze leczenie	bd	bd	Liczba pacjentów	207	71	
Cecha populacji	SR12	PLC										
Wcześniejsze leczenie	bd	bd										
Liczba pacjentów	207	71										

<p><b>VALENCE</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3).</p> <p>Testowana hipoteza: Superiority</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub odpowiadające PLC</p> <p>SOF + RBV (12 tyg/24 tyg.a) vs PLC (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 4:1</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3); 3. Poziom HCV RNA ≥10 000 IU/ml; 4. Znany stopień zwłóknienia wątroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Koinfekcja HBV, HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie; 4. Inne poważne choroby współwystępujące lub znaczące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; 5. HCC lub inne choroby nowotworowe; 6. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych lub immunomodulujących; 7. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1" data-bbox="1048 703 1800 850"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>GT2</th> <th>GT3</th> <th>GT2/3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>SR12</td> <td>SR12</td> <td>SR24</td> <td>PLC (12 tyg.)</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>56%</td> <td>82%</td> <td>58%</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>73</td> <td>11</td> <td>250</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	GT2	GT3	GT2/3		SR12	SR12	SR24	PLC (12 tyg.)	Wcześniejsze leczenie	56%	82%	58%	59%	Liczba pacjentów	73	11	250	85	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR4, SVR24, oporność, bezpieczeństwo</p>
Cecha populacji	GT2	GT3	GT2/3																				
	SR12	SR12	SR24	PLC (12 tyg.)																			
Wcześniejsze leczenie	56%	82%	58%	59%																			
Liczba pacjentów	73	11	250	85																			
<p><b>ELECTRON</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w trzech oddzielnych schematach: Kohorta A: badanie randomizowane otwartej próby wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem HCV 2/3 Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów wcześniej leczonych z genotypem HCV 2/3 Kohorta C: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem HCV 3 Kohorta D: badanie jednoramienne otwartej próby wśród wcześniej leczonych pacjentów z genotypem HCV</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg), PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz. Kohorta C: RBV w dawce podzielonej 800 mg Kohorta A: SOF + RBV vs SOF + RBV + PegIFNα (4/8/12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:1:1:1 Kohorta B/C/D/E: SOF + RBV jednoramienne</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: Kohorta A: 1. SOF + RBV: 12 tyg./obserwacja do</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥19; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3; 3. Poziom HCV RNA ≥50 000 IU/ml; 4. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1" data-bbox="1048 1246 1800 1355"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>SR12</th> <th>SPR4 + SR8</th> <th>SPR8 + SR4</th> <th>SPR12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	SR12	SPR4 + SR8	SPR8 + SR4	SPR12	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE	Liczba pacjentów	10	9	10	11	<p>Skuteczność: RVR, EOT, SVR4, SVR8, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność, bezpieczeństwo</p>				
Cecha populacji	SR12	SPR4 + SR8	SPR8 + SR4	SPR12																			
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	NIE																			
Liczba pacjentów	10	9	10	11																			

	<p>1 Kohotra E: badanie jednoramienne otwartej próby wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z genotypem HCV 1</p> <p>Testowana hipoteza: Nie testowano żadnej hipotezy</p>	<p>36 tyg. 2. SOF + RBV: 12 tyg. (w tym 4 tyg PegIFN)/obserwacja do 36 tyg. 3. SOF + RBV: 12 tyg. (w tym 8 tyg PegIFN)/obserwacja do 36 tyg. 4. SOF + RBV + PegIFN: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg. Kohorta B/C/D/E: 12 tyg./ obserwacja do 36 tyg.</p>														
<p><b>LONESTAR2</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u wcześniej leczonych pacjentów z przewlekłym WZW C (genotyp 2/3)</p> <p>Testowana hipoteza: bd</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg) PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz.</p> <p>SOF + RBV + PegIFN; jednoramienne</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 2/3);</li> <li>3. Wcześniejsza terapia WZW C;</li> <li>4. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>5. Wyniki badań laboratoryjnych we wcześniej ustalonych przedziałach.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Inne poważne choroby współtowarzyszące</li> <li>4. Nadmierne spożycie alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy;</li> <li>5. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>GT2</td> <td>GT3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>SPR12</td> <td>SPR12</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>TAK (PegIFNα + RBV)</td> <td>TAK (PegIFNα + RBV)</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>23</td> <td>24</td> </tr> </table>	Cecha populacji	GT2	GT3		SPR12	SPR12	Wcześniejsze leczenie	TAK (PegIFNα + RBV)	TAK (PegIFNα + RBV)	Liczba pacjentów	23	24	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR4, SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo</p>
Cecha populacji	GT2	GT3														
	SPR12	SPR12														
Wcześniejsze leczenie	TAK (PegIFNα + RBV)	TAK (PegIFNα + RBV)														
Liczba pacjentów	23	24														
<p><b>QUANTUM</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie fazy 2 zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem GS-0938 u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C</p> <p>Testowana hipoteza: bd .</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV</p> <p>SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.); układ równoległy</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥50 000 IU/ml;</li> <li>4. Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>5. Poziom neutrofilii ≥1500 komorek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej &gt;1250 komorek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: ≥11 g/dl u kobiet i ≥12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: ≥50 000 komorek/mm<sup>3</sup>.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Inne poważne choroby współtowarzyszące.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SR12</td> <td>SR24</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SR12	SR24	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, SVR4, oporność, bezpieczeństwo</p>						
Cecha populacji	SR12	SR24														
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE														

		Liczba pacjentów		25		25							
<b>PROTON</b> <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Wieloośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C, przeprowadzone w dwóch oddzielnych schematach: Kohorta A: badanie randomizowane, podwójne zaślepione wśród pacjentów z genotypem 1 HCV Kohorta B: badanie jednoramienne otwartej próby wśród pacjentów z genotypem 2/3 HCV.  Testowana hipoteza: ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC</li> <li>• PegIFNα2a w dawce 180 µg/tydz.</li> <li>• RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)</li> </ul> SOF + PegIFNα + RBV jednoramienne  Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: 18–70 lat; 2. Potwierdzone przewlekłe WZW C, genotyp: 1–3 (obecność przeciwciał anti-HVC i HCV RNA); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Poziom HCV RNA ≥50 000 IU/ml; 5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby; 6. Poziom neutrofilii ≥1,5x10 <sup>9</sup> /l (u pacjentów rasy czarnej ≥1,25x10 <sup>9</sup> /l), hemoglobiny: ≥11 g/dl u kobiet i ≥12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: >90x10 <sup>9</sup> /l, a białki ≤30 g/l, lipazy w surowicy: <1,5xULN; 7. Poziom kreatyniny <1,5xULN, bilirubiny <2xULN, ALT, AST lub fosfatazy a kaicznej <5xULN.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV; 3. Choroby psychiczne; 4. Choroby układu oddechowego lub serca; 5. Zaburzenia napadowe; 6. Inne poważne choroby współtowarzyszące.  <u>Liczebność grup:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>SPR12 + PR12</th> <th>PR48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>47</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	SPR12 + PR12	PR48	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	Liczba pacjentów	47	26	I-rzędowy PK: bezpieczeństwo Pozostałe PK: eRVR, RVR, SVR12, SVR24, poziom HCV RNA, oporność
				Cecha populacji	SPR12 + PR12	PR48							
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE											
Liczba pacjentów	47	26											
<b>Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV</b>													
<b>Esmat 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF w przewlekłym WZW C (genotyp 4) w populacji egipskiej  Testowana hipoteza: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF w dawce 400 mg QD</li> <li>• RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg)</li> </ul> SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.); układ równoległy  Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 4 HCV); 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii  <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Koinfekcja HIV; 2. Nadmierne spożywanie alkoholu; 3. Inneprzewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 4. Inne choroby współtowarzyszące mogące wpłynąć na przebieg badania.	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowy PK: SVR12, AEs prowadzące do utraty z badania Pozostałe PK: wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót choroby, oporność, bezpieczeństwo									

		24 tyg./obserwacja do 48 tyg.	<p>Liczebność grup:</p> <table border="1"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SR12</td> <td>SR24</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE TAK</td> <td>NIE TAK</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>25 27</td> <td>24 27</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SR12	SR24	Wcześniejsze leczenie	NIE TAK	NIE TAK	Liczba pacjentów	25 27	24 27	
Cecha populacji	SR12	SR24											
Wcześniejsze leczenie	NIE TAK	NIE TAK											
Liczba pacjentów	25 27	24 27											
<p><b>NEUTRINO</b></p> <p>Źródło finansowania: Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe jednoramienne badanie otwartej próby fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1, 4, 5 lub 6)</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.</p> <p>SOF + RBV + PegIFN; jednoramienne</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1,4,5 lub 6) potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥10 000 IU/ml;</li> <li>4. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>5. Wykluczony rozwój HCC;</li> <li>6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub RBV;</li> <li>7. BMI ≥18 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG,</li> <li>9. Poziom neutrofilii ≥1500 komórek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej ≥1000 komórek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: ≥11 g/dl u kobiet i ≥12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: ≥90 000 komórek/mm<sup>3</sup>; WBC ≥2500 komórek/µl</li> <li>10. INR ≤1,5xULN;</li> <li>11. Poziom ALT lub AST ≤10xULN, bilirubiny ≤1,5xULN, a buminy ≥3g/dl;</li> <li>12. Poziom TSH ≤ULN; HbA1c ≤10%, klirens kreatyniny ≥60 ml/min.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>4. Inne poważne choroby współtowarzyszące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia);</li> <li>5. W wywiadzie klinicznie istotne choroby siatkówki lub porfiria;</li> <li>6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków;</li> <li>7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;</li> <li>8. Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;</li> <li>10. Przeciwwskazania do stosowania PegIFNα lub RBV w tym znana nadwrażliwość na ich metabolity lub substancje pomocnicze;</li> <li>11. Utrata &gt;400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych;</li> <li>13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;</li> <li>14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR4, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, bezpieczeństwo</p>									

		Cecha populacji		SPR12									
		Wcześniejsze leczenie		NIE									
		Liczba pacjentów		327									
<b>ATOMIC</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z genotypem HCV 1, 4, 5 lub 6	SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.  SOF + PegIFNα + RBV (12/24 tyg.) vs SOF + RBV + PegIFNα (12 tyg.) + SOF ± RBV (12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:2:3  Okres interwencji / obserwacji: 12 lub 24 tyg./obserwacja odpowiednio do 36–48 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C, genotyp: 1, 4, 5 lub 6; 3. Pacjenci wcześniej nieleczeni; 4. Poziom HCV RNA ≥50 000 IU/ml; 5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Marskość wątroby; 2. Koinfekcja HBV, HIV; 3. BMI ≤ 18kg/m <sup>2</sup> ; 4. Inne poważne choroby współtowarzyszące.										
			<u>Liczebność grup:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>SPR12</th> <th>SPR24</th> <th>SPR12+S ± R12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>52</td> <td>125</td> <td>155</td> </tr> </tbody> </table>		Cecha populacji	SPR12	SPR24	SPR12+S ± R12	Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	Liczba pacjentów
Cecha populacji	SPR12	SPR24	SPR12+S ± R12										
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE										
Liczba pacjentów	52	125	155										
<b>Ruane 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	Jednoośrodkowe badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób egipskiego pochodzenia z przewlekłym WZW C (genotyp 4)  Testowana hipoteza: Nie testowano żadnej hipotezy	SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg)  SOF + RBV (12 tyg.) vs SOF + RBV (24 tyg.)  Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe WZW C (genotyp 4); 3. Egipska narodowość (tylko urodzeni w Egipcie, udokumentowane pochodzenie egipskie obojga rodziców); 4. BMI ≥18 kg/m <sup>2</sup>  <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Koinfekcja HIV; 2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie; 3. Inne poważne choroby współtowarzyszące; 4. Nadmierne spożycie alkoholu lub znaczący nałóg narkotykowy.										
			<u>Liczebność grup:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>SR12</th> <th>SR24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie,</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów (%)</td> <td>NIE (45%) TAK (55%)</td> <td>NIE (48%) TAK (52%)</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>14 17</td> <td>14 15</td> </tr> </tbody> </table>		Cecha populacji	SR12	SR24	Wcześniejsze leczenie,			Odsetek pacjentów (%)	NIE (45%) TAK (55%)	NIE (48%) TAK (52%)
Cecha populacji	SR12	SR24											
Wcześniejsze leczenie,													
Odsetek pacjentów (%)	NIE (45%) TAK (55%)	NIE (48%) TAK (52%)											
Liczba pacjentów	14 17	14 15											
<b>Populacja pacjentów z genotypem 5 i 6 HCV</b>													

<p><b>ATOMIC</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C wśród pacjentów z genotypem HCV 1, 4, 5 lub 6</p> <p>Testowana hipoteza: Niejasne</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF w dawce 400 mg QD lub odpowiadające PLC</li> <li>• RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.</li> <li>• SOF + PegIFNα + RBV (12/24 tyg.) vs SOF + RBV + PegIFNα (12 tyg.) + SOF ± RBV (12 tyg.), układ równoległy, schemat 1:2:3</li> </ul> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 lub 24 tyg./obserwacja odpowiednio do 36–48 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C, genotyp: 1, 4, 5 lub 6;</li> <li>3. Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>4. Poziom HCV RNA ≥50 000 IU/ml;</li> <li>5. Biopsja wątroby w ciągu ostatnich 3 lat przed rozpoczęciem badania wykluczająca marskość wątroby.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Marskość wątroby;</li> <li>2. Koinfekcja HBV, HIV;</li> <li>3. BMI ≤ 18kg/m<sub>2</sub>;</li> <li>4. Inne poważne choroby współtowarzyszące.</li> </ol> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1" data-bbox="1043 624 1809 724"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>SPR12</th> <th>SPR24</th> <th>SPR12+S ±</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R12</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>52</td> <td>125</td> <td>155</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	SPR12	SPR24	SPR12+S ±	R12				Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE	Liczba pacjentów	52	125	155	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowy PK: SVR24 Pozostałe PK: RVR, SVR12, niepowodzenie leczenia, oporność, bezpieczeństwo obecność HIV-1 RNA w osoczu.</p>
Cecha populacji	SPR12	SPR24	SPR12+S ±																	
R12																				
Wcześniejsze leczenie	NIE	NIE	NIE																	
Liczba pacjentów	52	125	155																	
<p><b>NEUTRINO</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe jednoramienne badanie otwartej próby fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (genotyp 1, 4, 5 lub 6)</p> <p>Testowana hipoteza: &gt;60% pacjentów leczonych SOF + RBV + PegIFNα przez 12 tyg. osiągnie SVR12</p>	<p>SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥75kg) lub RBV w dawce 800 mg (dotyczy grupy z PegIFN) PegIFNα2a w dawce 180µg/tydz.</p> <p>SOF + RBV + PegIFN; jednoramienne</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: ≥18 lat;</li> <li>2. Przewlekłe WZW C (genotyp 1,4,5 lub 6) potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV, HCV RNA lub badaniem genotypu wirusa ≥6 mies. przed rozpoczęciem badania lub biopsją wątroby potwierdzającą chroniczną postać infekcji;</li> <li>3. Poziom HCV RNA ≥10 000 IU/ml;</li> <li>4. Znany stopień zwłóknienia wątroby;</li> <li>5. Wykluczony rozwój HCC;</li> <li>6. Pacjenci wcześniej nieleczeni IFN lub RBV;</li> <li>7. BMI ≥18 kg/m<sub>2</sub>;</li> <li>8. Brak nieprawidłowości w obrazie EKG;</li> <li>9. Poziom neutrofilii ≥1500 komórek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów rasy czarnej ≥1000 komórek/mm<sup>3</sup>), hemoglobiny: ≥11 g/dl u kobiet i ≥12 g/dl u mężczyzn, płytek krwi: ≥90 000 komórek/mm<sup>3</sup>; WBC ≥2500 komórek/µl</li> <li>10. INR ≤1,5xULN;</li> <li>11. Poziom ALT lub AST ≤10xULN, bilirubiny ≤1,5xULN, albuminy ≥3g/dl;</li> <li>12. Poziom TSH ≤ULN; HbA1c ≤10%, klirens kreatyniny ≥60 ml/min.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>2. Inne przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;</li> <li>3. Dekompensacja wątroby w wywiadzie;</li> <li>4. Inne poważne choroby współtowarzyszące (m.in. choroby psychiatryczne, immunologiczne, kardiologiczne, płucne, nowotworowe, hemoglobinopatia);</li> <li>5. W wywiadzie klinicznie istotne choroby siatkówki lub porfirie;</li> <li>6. W wywiadzie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na wchłanianie leków;</li> </ol>																	

			<p>7. Nadmierne spożycie alkoholu lub nałóg narkotykowy;  8. Przeszczep narządu w wywiadzie;  9. Wcześniejsze leczenie preparatami celowanymi w HCV NS5B polimerazę;  10. Przeciwwskazania do stosowania PegIFN<math>\alpha</math> lub RBV w tym znana nadwrażliwość na ich metabolity lub substancje pomocnicze;  11. Utrata &gt;400 ml krwi w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;  12. Stałe przyjmowanie systemowych środków immunosupresyjnych;  13. Przyjęcie zabronionych leków w ciągu 28 dni przed badaniem;  14. Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>SPR12</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie</td> <td>NIE</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>327</td> </tr> </table>	Cecha populacji	SPR12	Wcześniejsze leczenie	NIE	Liczba pacjentów	327	
Cecha populacji	SPR12									
Wcześniejsze leczenie	NIE									
Liczba pacjentów	327									

Ze względu na zastosowane przez Wnioskodawcę kryteria wykluczenia („niezarejestrowane schematy oparte na SOF”) część badań, bądź określone ramiona z subpopulacjami pacjentów w poszczególnych badaniach zostały wykluczone z analizy (AK Wnioskodawcy Tabela 30 str. 98, Tabela 31 str. 100).



Tabela 13. Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C

Odpowiedź		Definicja
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. leczenia
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. i 12. tyg. leczenia
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna	wykrywalny poziom HCV RNA
cEVR	Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna	niewykrywalny poziom HCV RNA
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej, ale wykrywalna wiremia HCV RNA w 12. tyg. leczenia i niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. leczenia
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny		Ponowne pojawienie się wirerii w trakcie terapii
Nawrót		Pojawienie się wirerii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi		Wykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. terapii
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie (null responder)		Brak redukcji HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)
Częściowa odpowiedź na leczenie (partial responder)		Redukcja HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### Ocena wiarygodności badań klinicznych

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował skalę Jadad oraz omówił inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali.

Natomiast wiarygodność badań nierandomizowanych wnioskodawca ocenił przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez NICE. Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, BMI, odsetek pacjentów z genotypem IL28b, wyjściowy poziom wirerii, wyjściowy stopień włóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

#### Populacji pacjentów z genotypem 2 i 3

Do badań rekrutowano chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (Chulanov 2014, ELECTRON, FISSION, PROTON), pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ELECTRON, LONESTAR2, FUSION), a także chorych nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem (POSITRON). Jedynie w badaniu VALENCE nie zastosowano żadnych obostrzeń dotyczących wcześniejszego leczenia. W większości prac oceniano 12-tygodniowe schematy dwulekowe z wykorzystaniem SOF oraz RBV.

Wszystkie badania (poza ELECTRON, LONESTAR2, PROTON, QANTUM) zostały zaprojektowane jako randomizowane badania kliniczne fazy III bądź II.

Badanie FISSION dostarcza informacji na temat skuteczności SOF w schemacie dwulekowym w porównaniu z terapią standardową złożoną z PegIFN $\alpha$  oraz RBV u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV dotychczas nieleczonych. W badaniu POSITRON oceniano natomiast terapię dwulekową względem PLC u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV, u których z różnych przyczyn nie można zastosować terapii opartej na interferonach. W obu przytoczonych powyżej badaniach SOF stosowano przez okres 12 tyg., co odpowiada

wskazaniu rejestracyjnemu dla GT2 HCV, natomiast odbiega od wskazania rejestracyjnego dla populacji zakażonej GT3 HCV, która zgodnie z ChPL powinna stosować terapię dwulekową przez 12 tygodni (SR12) lub terapię trojlekową przez 24 tygodnie (SPR12). Badanie FUSION ukierunkowane było na porównanie dwóch różnych schematów zawierających SOF i RBV, różniących się czasem trwania terapii (12 vs 16 tyg.) w populacji pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii z użyciem interferonów. W randomizowanej części badania ELECTRON porównano 12-tygodniową terapię dwulekową (SOF + RBV) z trzema różnymi schematami trojlekowymi (SOF + RBV + PegIFN), różniącymi się długością podawania PegIFN. Trojlekowy schemat poddano również ocenie w dwóch jednoramiennych badaniach fazy II (LONESTAR2, PROTON). Schemat ten zarejestrowany jest tylko w terapii pacjentów z GT3 HCV. Danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa SOF stosowanego zgodnie z ChPL w populacji GT3 (schemat SR24) dostarczają prace Chulanov 2014 i VALENCE. W badaniu Chulanov 2014 porównano między sobą dwa różne schematy zawierające SOF oraz RBV różniące się czasem trwania terapii (16 vs 24 tyg.) u pacjentów zakażonych GT3 HCV dotychczas nieleczonych. Badanie VALENCE zostało natomiast pierwotnie zaprojektowane w celu porównania schematu SR12 względem PLC w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego leczenia interferonem, jednakże w trakcie badania doszło do zmiany protokołu, polegającej na przedłużeniu terapii SOF i RBV do 24 tyg. u pacjentów z GT3 HCV.

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii.

Badanie	Randomizacja	Schemat	Jadad/NICE
Chulanov 2014	Tak; ze stratyfikacją	SR16, SR24	2/5
FISSION	Tak; ze stratyfikacją	SR12, PR24	3/5
FUSION	Tak; ze stratyfikacją	SR12, SR16	4/5
POSITRON	Tak; ze stratyfikacją	SR12, PLC	4/5
VALENCE	Tak	SR12 (GT2), SR24 (GT3)	4/5
ELECTRON	Tak; ze stratyfikacją	SR12	3/5
		SPR4+SR8	
		SPR8+SR4	
		SPR12	
		NIE	
	NIE	SR12	
LONESTAR2	NIE	SPR12	6/8
PROTON	NIE	SPR12	4/5
QANTUM	Tak; ze stratyfikacją	SR12, SR24	4/5

#### Populacji pacjentów z genotypem 4

Populacja pacjentów z genotypem 4 w poszczególnych badaniach wahała się w przedziale od 11 do 60 pacjentów. W dwóch badaniach rekrutowano pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo (ATOMIC, NEUTRINO), natomiast do pozostałych dwóch (Esmat 2014, Ruane 2014) kwalifikowano wyłącznie pacjentów egipskiego pochodzenia, niezależnie od wcześniejszej historii leczenia. We wszystkich pracach oceniano SOF w schemacie zgodnym z ChPL, przy czym w randomizowanych badaniach Esmat 2014 i Ruane 2014 pacjenci otrzymywali SOF w terapii dwulekowej, co – zgodnie z warunkami rejestracyjnymi – może być wdrożone jedynie u chorych niekwalifikujących się do leczenia PegIFN $\alpha$ . Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z genotypem 1, 4, 5 lub 6 HCV chorych z genotypem 4 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym, nie byli oni objęci randomizacją.

Badanie	Randomizacja	Schemat	Jadad/NICE
Esmat 2014	TAK	SR12, SR24	2/5
NEUTRINO	NIE	SPR12	7/8
ATOMIC	NIE	SPR24	3/5
Ruane 2014	TAK, ze stratyfikacją	SR12, SR24	3/5

### Populacji pacjentów z genotypem 5 i 6

Kryteria włączenia obejmowały pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo z GT5 oraz GT6 HCV, przy czym ostatecznie włączono tylko jednego chorego z GT5 (NEUTRINO) oraz 11 osób z GT 6 HCV. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię trójlekową z wykorzystaniem SOF, PegIFN $\alpha$  oraz RBV przez okres od 12 do 24 tygodni w schematach zgodnych z warunkami rejestracyjnymi. Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniu ATOMIC (badanie randomizowane rekrutujące pacjentów z GT 1, 4, 5 lub 6 HCV) chorych z GT5–6 przydzielano w sposób arbitralny do jednego z ramion (SPR24), w związku z czym nie byli oni objęci randomizacją.

Badanie	Randomizacja	Schemat	Jadad/NICE
NEUTRINO	NIE	SPR12	7/8
ATOMIC	NIE	SPR24	3/5

### Charakterystyka badań włączonych dla terapii PegIFN $\alpha$ + RBV

Wszystkie zidentyfikowane badania opisano jako randomizowane próby kliniczne. Podwójne zaślepienie raportowano w trzech pracach (Fried 2002, Dore 2015, Hezode 2014), przy czym tylko w jednej (Dore 2015) podano prawidłowy opis metody zaślepienia. Pozostałe badania przeprowadzono metodą otwartej próby. Badania cechowały się bardzo zróżnicowaną wiarygodnością, przy czym najniższe oceny uzyskały prace dotyczące bezpośrednich porównań pomiędzy interferonami (1–2 pkt w skali Jadad), a do głównych powodów obniżenia punktacji należały: brak zaślepienia i brak informacji o utracie pacjentów z badania. We wszystkich badaniach populację stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu WZW C. W badaniach brali udział pacjenci zarażeni HCV o różnych genotypach, przy czym we wszystkich pracach dostępna była analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ten czynnik. Największe zróżnicowanie wśród badań zaobserwowano w odniesieniu do stopnia zwłóknienia wątroby w poszczególnych grupach, co w dużej mierze spowodowane było różnicami w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do poszczególnych badań.

### Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

1. Ograniczenia analizy wynikają z zastrzeżeń metodycznych do niektórych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. Podczas gdy część badań klinicznych włączonych do analizy została oceniona na poziomie wysokim (4–5 na 5 punktów w skali Jadad), wiarygodność innych była umiarkowana (3 punkty w skali Jadad) lub niska (2 punkty w skali Jadad). Ograniczenia wiarygodności wynikały głównie z braku zaślepienia lub jego opisu, a także z braku opisu metod randomizacji oraz liczby pacjentów utraconych z badania.
2. Analiza skuteczności leczenia została oparta na zastępczych punktach końcowych dotyczących odpowiedzi wirusologicznej uzyskiwanej w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu (SVR). Należy jednak podkreślić udowodniony związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka odległych powikłań wątrobowych.
3. W większości prac oceniających SOF główny punkt końcowy dotyczący skuteczności (SVR) zdefiniowano jako brak wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośrednią skuteczność oceniano zazwyczaj w 24. Tygodniu po skończonej terapii. Z drugiej jednak strony wydaje się, iż różnica w definicji skuteczności leczenia ma niewielki wpływ na uzyskiwane wyniki, gdyż SVR12 posiada wysoką pozytywną oraz negatywną wartość predykcyjną uzyskania SVR24 zarówno u chorych zakażonych GT1 (odpowiednio 98,3% oraz 99,8%), jak również u pacjentów zakażonych GT2/3 HCV (odpowiednio 98,6% oraz 95,4%), co oznacza iż SVR12 jest dobrym predykatorem uzyskania odpowiedzi SVR24.
4. Nie odnaleziono randomizowanych badań pozwalających na porównanie bezpośrednie skuteczności SOF aktualną terapią standardową w populacji pacjentów zakażonych GT3–6 HCV.
5. W żadnym z dostępnych badań dotyczących SOF nie zawężano kryteriów włączenia do włóknienia wątroby wg skali Scheuera. Odnaleziono jedną publikację (abstrakt konferencyjny), która pozwoliła na analizę odsetka pacjentów osiagających SVR12 w podgrupach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym w badaniu uwzględniono ocenę w skali METAVIR a wyniki przedstawiono dla niewielkiej liczby pacjentów, co uniemożliwia prawidłowe wnioskowanie.

### Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Brak badań head to head bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z refundowanym komparatorem dla pacjentów z genotypem 3-6.

- Wyniki z badania Valence, na których podstawie opracowano schematy leczenia i dawkowanie SOF dla genotypu 3 powinny być interpretowane z ostrożnością ponieważ randomizacja w czasie trwania badania została zmieniona i część pacjentów z 12 tyg. schematu leczenia przeszła na 24 tyg. schemat leczenia SOF+RBV.
- Z analizy dla genotypu 3 wyłączono dwa randomizowane badania (Fission i Positron) ze względu na zastosowany schemat leczenia niezgodny z ChPL (wyłączono schemat SR12).
- Brak danych klinicznych dotyczących SVR dla poszczególnych subpopulacji pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie (tj. pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 3 lub 4/5/6, nieleczonych wcześniej z genotypem 3 i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 4/5/6).
- Wiele porównań klinicznych było opartych na małej liczbie osób włączonych do badań (np.: Chulanov 2014 dla ramienia SR24 n=31; Quantum GT2/3 dla ramienia SR24 n=6; Neutrino dla GT 5 i 6 dla ramienia SPR12 odpowiednio 1 i 6, Lonestar-2 GT3 SPR12 n=24).
- Istnieją jedynie szczątkowe dane na temat skuteczności SOF w populacji pacjentów z GT 5 i 6. Zidentyfikowano tylko 2 badania (NEUTRINO, ATOMIC) dla powyższych genotypów jednakże liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była znikoma (Atomic GT6 n=5, Neutrino GT5 n=1, GT6 n=6). Potwierdza to zapis w ChPI Sovaldi, informujący, że „dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone”.
- W żadnym z badań nie analizowano docelowej populacji pacjentów wskazanej w uzgodnionym programie lekowym, tj. z włóknieniem wątroby co najmniej F2 oraz z niewyrównaną marskością wątroby / oczekujących na przeszczep wątroby.
- Odnaleziono tylko jedno badanie dla pacjentów z koinfekcją HIV – HCV (PHOTON). Brak jest badań porównujących SVR w populacji z koinfekcją HIV-HVC w porównaniu do monoinfekcji HCV. Jednocześnie brak jest badań dla pacjentów z koinfekcją HIV-HVC z genotypem 4-6. Ze względu na kryteria wykluczenia wnioskodawcy, badanie zostało wykluczone z analizy.
- Jedyne dostępne badanie P7977-2025 (brak pełnotekstowej publikacji) dotyczące pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby nie zostało włączone do analizy ze względu na kryteria wykluczenia zastosowane przez wnioskodawcę.
- Brak danych klinicznych dotyczących badań w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Odnaleziono jedynie abstrakt dotyczący badań u pacjentów z marskością wątroby z/bez dekomensacji (McCaughan 2014), który został wykluczony przez Wnioskodawcę z analizy ze względu na kryteria wykluczenia.

#### Uwagi wskazane przez analityków Agencji:

- Brak danych wskazujących na wpływ terapii SOF na pierwszorzędowe punkty końcowe: włóknienie wątroby, rozwój raka wątrobowo- komórkowego i śmiertelność.
- W badaniach występują dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów płci żeńskiej i męskiej. W większości badań, oprócz Positron i Spare, przeważają mężczyźni (np.: 55%-82% w zależności od badania i schematu leczenia).
- Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo: w populacji pacjentów z genotypem 2 HCV nawrót choroby po zakończeniu terapii raportowano wyłącznie w badaniu POSITRON i dotyczył on 5% pacjentów uzyskujących odpowiedź po zakończeniu terapii. W przypadku pacjentów z genotypem 3 (badania Electron, Valence) u żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby. Także u żadnego pacjenta z genotypem 4 HCV (Ruane 2014 nie odnotowano nawrotu choroby. Brak danych dotyczących nawrotu choroby w badaniach (Atomic i Neutrino).

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej: w populacji pacjentów z genotypem 3 HCV nawrót choroby po zakończeniu terapii raportowano u 9% chorych (Lonestar-2). W populacji zakażonej GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia nawrót raportowano u 13% chorych po zakończeniu terapii (Ruane 2014).

W badaniu Fusion po zastosowaniu terapii SOF+RBV 12 tyg. u 47% (47 ze 100 pacjentów) pacjentów z genotypem 2/3 wystąpił nawrót choroby. Brak szczegółowych informacji w AW Wnioskodawcy oraz publikacji do badania odnośnie występowania ww. nawrotów z podziałem na genotyp 2 lub 3.

W badaniu Lonestar 2 według Wnioskodawcy nawrót raportowano u 9% (2/22) chorych z GT3 HCV po zakończeniu 12 tyg. terapii SOF+PegINF+RBV. Natomiast w publikacji źródłowej Lawitz 2013 wskazano, że u 2% (1/47) chorych z GT2/3 HCV wystąpił nawrót po 12 tyg. terapii SOF+PegINF+RBV.

W badaniu Ruane 2014 według Wnioskodawcy nawrót raportowano u 13% (2/15) chorych po zakończeniu terapii 24 tyg. terapii SOF + RBV. Natomiast w publikacji źródłowej Ruane 2014 wskazano, że u 10 z 12 pacjentów wystąpił nawrót po 4 tyg. terapii SOF + RBV. Z kolei w grupie SOF + RBV 24 tyg. nawrót wystąpił u 1 pacjenta pomiędzy 4 a 12 tyg. leczenia.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD).

W pierwszej kolejności korzystano z wyników odnoszących się do populacji ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych danych, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Ponadto z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania SOF z terapią standardową lub BSC w niektórych subpopulacjach populacji docelowej w analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównania pośrednie. Ze względu na brak badań porównujących oceniane interwencje ze wspólnym komparatorem, przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania polegające na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego wraz z odpowiadającymi przedziałami ufności. W tym celu wyniki analizy skuteczności wirusologicznej z poszczególnych badań uwzględnione w porównaniu pośrednim poddano kumulacji ilościowej w obrębie ocenianych schematów. W pierwszej kolejności surowe wartości prawdopodobieństwa poddano transformacji Freemana-Turkeya (FT). Dane po transformacji FT zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

**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.).**

**Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii SOF nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Dodatkowo należy podkreślić, że w populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie refundowanego komparatora związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

#### 3.3.2.1. Porównanie bezpośrednie

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na SOF względem aktualnie dostępnej terapii standardowej możliwe było tylko dla populacji pacjentów zakażonej GT2 HCV. W odniesieniu do pozostałych subpopulacji przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, genotypu wirusa oraz historii leczenia.

W analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie wyniki dla punktu końcowego SVR 12 i 24 – jedyne I-rzędowe punkty końcowe wskazywane przez FDA i EMA. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

##### 3.3.2.1.1. Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

###### 3.3.2.1.1.1. Pacjenci z genotypem 2 HCV

Porównanie skuteczności sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową (PR24)

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (FISSION), zaprojektowane w celu oceny terapii dwulekowej złożonej z SOF i RBV (SR12, schemat zgodny z ChPL) w porównaniu ze standardową terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$  oraz RBV (PR24) w populacji pacjentów z GT2 HCV dotychczas nieleczonych z powodu WZW C. Analiza wykazała, że w subpopulacji zakażonej GT2 HCV prawdopodobieństwo uzyskania

SVR12 w grupie leczonej schematem SR12 było znamienne statystycznie wyższe niż w ramieniu kontrolnym (RB = 1,25 [1,09; 1,43]).

**Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z dwulejkową terapią standardową (PR24) u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV**

Badanie	Genotyp	Populacja	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
			SR12	PR24			
			SVR12				
FISSION	2	TN; marskość wątroby u 20% pacjentów	68/70 (97)	52/67 (78)	1,25 [1,09; 1,43]	NNT = 6 [4; 12]	W

#### Porównanie skuteczności sofosbuwiru z PLC

Zidentyfikowano 1 badanie RCT (POSITRON), zaprojektowane w celu oceny terapii dwulejkowej trwającej 12 tygodni i złożonej z SOF oraz RBV (SR12, schemat zgodny z ChPL) w porównaniu z placebo u pacjentów zakażonych GT2 HCV nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu interferonem. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN terapia skojarzona z wykorzystaniem SOF i RBV przez 12 tygodni prowadziła do uzyskania SVR12 u 93% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC odpowiedzi nie stwierdzono u żadnej z osób (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]). Nie odnotowano wystąpienia przełomu wirusologicznego w grupie pacjentów przyjmujących SOF, zaś nawrót choroby raportowano u 5% chorych.

**Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu SR12 z PLC w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych GT2 HCV**

Badanie	genotyp	Populacja	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	GRADE
			SR12	PLC			
			SVR12				
POSITRON	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	101/109(93)	0/34	64,59 [4,12; 1012,87]	2 [2;2]	W
POSITRON	2	przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	107/109	(98)	68,41[4,36; 1072,33]	2 [1; 2]	W
POSITRON	2	Przeciwwskazania do terapii IFN; marskość wątroby u 16% pacjentów	5/107 (5)	Nd	Nd	Nd	Nd

W – wysoka jakość dowodów wg Grade.

#### 3.3.2.1.1.2. Pacjenci z genotypem 3

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV zidentyfikowano 2 badania kliniczne dotyczące zarejestrowanego schematu zawierającego SOF (SR24), 4 prace dotyczące skuteczności PegIFN $\alpha$ 2a w skojarzeniu z RBV oraz 2 badania dla PegIFN $\alpha$ 2a dodanego do RBV. Skumulowane wyniki wskazują, że w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT3 HCV zarejestrowany schemat SOF (SR24) cechował się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do dwulejkowej terapii standardowej. W grupach stosujących SOF średnio 92% pacjentów uzyskiwało SVR, natomiast uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych schematem PegIFN $\alpha$ +RBV wynosił 64%, w tym 63% w przypadku PegIFN $\alpha$ 2a i 69% u osób stosujących PegIFN $\alpha$ 2b. Nie odnaleziono danych dla SR24 dotyczących populacji nieleczonych z przeciwwskazaniami do IFN. W grupie kontrolnej badania POSITRON, gdzie nie stosowano leczenia przeciwwirusowego, żadna z osób nie uzyskała SVR.

**Tabela 16. Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR 12 w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV**

Badanie Schemat Populacja N SVR, n (%)	Schemat	Populacja	N	SVR 12, n (%)
<b>Badania dla SOF</b>				

<b>Chulanov 2014</b>	SR24	TN marskość wątroby u 18% pacjentów	31	28 (90)
<b>VALENCE</b>	SR24	TN marskość wątroby u 12% pacjentów	105	98 (93)
<b>Badania dla PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>				
<b>Ascione 2010</b>	PR24	TN	18	14 (78)
<b>Dore 2014</b>	PR24	TN marskość wątroby u 26% pacjentów	27	16 (59)
<b>FISSION</b>	PR24	TN marskość wątroby u 30% pacjentów	176	110 (63)
<b>Rumi 2010</b>	PR24	TN	34	22 (65)
<b>Badania dla PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>				
<b>Ascione 2010</b>	PR24	TN	17	12 (71)
<b>Rumi 2010</b>	PR24	TN	32	22 (69)
<b>Badania dla PLC</b>				
<b>POSITRON</b>	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów	37	0%

Tabela 17. Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT3 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
<b>SOF</b>				
<b>SR24</b>	126	136	0,92 [0,87 0,96]	p = 0,508 I2 = 0%
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2 ogółem</b>				
<b>PR24</b>	196	304	0,64 [0,59 0,70]	p = 0,801 I2 = 0%
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>				
<b>PR24</b>	162	255	0,63 [0,57 0,69]	p = 0,613 I2 = 0%
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>				
<b>PR24</b>	34	49	0,69 [0,55 0,81]	p = 0,925 I2 = 0%
<b>PLC</b>				
<b>PLC</b>	0	37	n/d	n/d

## 3.3.2.1.1.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT4 HCV zidentyfikowano 4 badania kliniczne dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SOF (SPR12, SR24), 5 prac dotyczące skuteczności PegIFN $\alpha$ 2a w skojarzeniu z RBV oraz 4 badania dla PegIFN $\alpha$ 2a dodanego do RBV. Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV dotychczas nieleczonych wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SOF (SPR12– 24), które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 92% pacjentów. W populacji pacjentów przyjmujących SOF w schemacie bez PegIFN SVR osiągnęło natomiast 95% pacjentów. Uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych schematem PegIFN $\alpha$ +RBV wyniósł 53%. Nie odnaleziono danych dla schematu SR24 dotyczących populacji nieleczonej z przeciwwskazaniami do IFN.

Tabela 18. Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonej zakażonej GT4 HCV

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12/24*, n (%)
<b>Badania dla SOF (schematy z PegIFN)</b>				
<b>ATOMIC</b>	SPR24	GT4 TN włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów	11	9 (82)*
<b>NEUTRINO</b>	SPR12	GT4 TN marskość wątroby u 17% pacjentowa	28	27 (96)
<b>Badania dla SOF (schematy bez PegIFN)</b>				
<b>Esmat 2014</b>	SR24*	GT4TN marskość wątroby u 12% pacjentów	24	22 (92)
<b>Ruane 2014</b>	SR24*	GT4TN marskość wątroby u 21% pacjentów	14	14 (100)
<b>Badania dla PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>				
<b>Ascione 2010</b>	PR48	GT4 TN	4	0 (0)

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12/24*, n (%)
Fried 2002	PR48	TN GT4	13	10 (77)
Hezode 2014	GT4TN	PR48	6	3 (50)
Kamal 2011	PR48	TN GT4	109	77 (71)
Rumi 2010	PR48	TN GT4	18	8 (44)
<b>Badania dla PegIFNα2b</b>				
Ascione 2010	PR48	TN GT4	1	1 (100)
Gad 2008	PR48	TN GT4	79	42 (53)
Kamal 2011	PR48	TN GT4	108	59 (55)
Rumi 2010	PR48	TN GT4	26	8 (31)
<b>Badania dla PLC (populacja pacjentów zakażonych GT2/3 HCV)</b>				
POSITRON	PLC	TN/TE marskość wątroby u 16% pacjentów	71	0%

\* schemat SR24 został zarejestrowany wyłącznie dla pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją do terapii interferonem. Ruane 2014: pacjenci niekwalifikujący się do terapii interferonem – 3 (21%). Brak możliwości weryfikacji w przypadku badania Esmat 2014 (abstrakt konferencyjny).

**Tabela 19. Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zakażonej GT4 HCV**

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
<b>SOF (schematy z PegIFN)</b>				
SPR12/24	36	39	0,92 [0,82 0,99]	p = 0,159 I2 = 50%
<b>SOF (schematy bez PegIFN)</b>				
SR24	36	38	0,95 [0,85 1,00]	p = 0,252 I2 = 24%
<b>PegIFNα2 (ogółem)</b>				
PR48	208	364	0,53 [0,41 0,64]	p = 0,001 I2 = 71%
<b>PegIFNα2a</b>				
PR48	98	150	0,53 [0,32 0,74]	p = 0,005 I2 = 73%
<b>PegIFNα2b</b>				
PR48	110	214	0,51 [0,45 0,58]	p = 0,122 I2 = 48%
<b>PLC</b>				
PLC	0	37	n/d	n/d

### 3.3.2.1.1.4. Pacjenci z genotypem 5 i 6

Zidentyfikowano 2 badania kliniczne (ATOMIC, NEUTRINO) dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SOF (SPR12/24) u pacjentów z genotypem 5 i 6, oraz jedną pracę dotyczącą skuteczności PegIFNα2b w skojarzeniu z RBV w populacji pacjentów zakażonej GT4–6. Nie odnaleziono prac oceniających SVR wyłącznie w subpopulacji zakażonej GT5–6. Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT5–6 HCV dotychczas nieleczonych wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SOF (SPR12/24), które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 98% pacjentów. Odsetek osób osiągających SVR w grupie pacjentów leczonych tradycyjnym schematem PegIFNα+RBV wynosił 50%, przy czym z uwagi na małą liczebność próby oraz niejednorodną populacji uzyskany wynik obarczony jest znacznego stopnia niepewnością. Nie odnaleziono danych dla schematu SR24 dotyczących populacji nieleczonych z przeciwwskazaniami do IFN.

**Tabela 20. Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji dotychczas nieleczonych zakażonej GT5–6 HCV**

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12/24*, n (%)
<b>Badania dla SOF (schematy z PegIFN)</b>				
ATOMIC*	SPR24	GT6TN włóknienie przęsłowe u 14% pacjentów	5	5 (100)
NEUTRINO	SPR12	GT5;TN; marskość wątroby u 17% pacjentów	1	1 (100)
		GT6;TN; marskość wątroby u 17% pacjentów	6	6 (100)
<b>Badania dla PegIFNα2b</b>				
Manns 2001	PR48	GT4-6	16	8 (50)



Tabela 21. Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i/lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów z GT5–6 HCV

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
<b>SOF (schematy z PegIFN)</b>				
SPR12/24	12	12	0,98 [0,78 1,00]	p = 0,906 I2 = 0%
<b>PegIFNa2b</b>				
PR48	8	16	n/d	n/d

## 3.3.2.1.2. Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

## 3.3.2.1.2.1. Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla pacjentów zakażonych GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dla zarejestrowanego schematu zawierającego SOF (SR12) oraz jedną pracę dotyczącą efektów terapeutycznych uzyskiwanych w grupie nie otrzymującej terapii przeciwwirusowej (PLC). W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych GT2 HCV stwierdzono wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanego schematu SOF (SR12), który pozwolił na uzyskanie SVR u 88% pacjentów. W grupie kontrolnej badania POSITRON, gdzie nie stosowano leczenia przeciwwirusowego, żadna z osób nie uzyskała SVR.

Tabela 22. Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12, n (%)
<b>Badania dla SOF</b>				
FUSION	SR12	TE marskość wątroby u 28% pacjentów	36	31 (86)
VALENCE	SR12	TE marskość wątroby u 20% pacjentów	41	37 (90)
<b>Badania dla PLC</b>				
POSITRON	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów	34	0 (0)

Tabela 23. Zestawienie wyników porównania pośredniego badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów z GT2 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Schemat	SVR			
	n	N	P [95%CI]	Heterogeniczność
<b>SOF</b>				
SR12	68	77	0,88 [0,80 0,94]	p = 0,582 I2 = 0%
<b>PLC</b>				
PLC	0	34	n/d	n/d

## 3.3.2.1.2.2. Pacjenci z genotypem 3 HCV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla pacjentów zakażonych GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dotyczące zarejestrowanych schematów zawierających SOF (SPR12 oraz SR24) oraz jedną pracę dotyczącą efektów terapeutycznych uzyskiwanych w grupie nie otrzymującej terapii przeciwwirusowej (PLC). Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanych schematów SOF, które pozwoliły na osiągnięcie SVR średnio u 80% pacjentów. Jednocześnie wyniki badania POSITRON wskazują, że w grupie niestosującej leczenia przeciwwirusowego, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono SVR.

Tabela 24. Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji GT3 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12, n (%)
<b>Badania dla SOF</b>				
LONESTAR-2	SPR12	TE; marskość u 55% pacjentów	24	21 (83)

<b>VALENCE</b>	SR24	TE marskość wątroby u 30% pacjentów	145	114 (79)
<b>Badania dla PLC</b>				
<b>POSITRON</b>	PLC	TN/TE; marskość wątroby u 16% pacjentów	37	0%

### 3.3.2.1.2.3. Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

Dla pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zidentyfikowano dwa badania kliniczne dotyczące zarejestrowanego schematu zawierającego SOF (SR24). Nie odnaleziono natomiast badań dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących SVR w przypadku braku leczenia przeciwwirusowego, pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w tak zdefiniowanej populacji. Przyjęto jednak, iż odsetek ten będzie równy 0%, gdyż nie ma podstaw, aby sądzić by pacjenci zarażeni GT4 HCV reagowali inaczej na brak leczenia przeciwwirusowego niż pacjenci zarażeni GT2/3 HCV uczestniczący w badaniu POSITRON. Wyniki porównania bez dostosowania w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wskazują na wysoką efektywność kliniczną zarejestrowanego schematu SOF, który pozwolił na osiągnięcie SVR średnio u 87% pacjentów. Jednocześnie wyniki badania POSITRON wskazują, że w grupie niestosującej leczenia przeciwwirusowego, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono SVR.

**Tabela 25. Zestawienie pierwotnych wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia**

Badanie	Schemat	Populacja	N	SVR 12, n (%)
<b>Badania dla SOF</b>				
<b>Esmat 2014</b>	SR24*	GT4; TE; marskość wątroby u 20% pacjentów	27	24 (89)
<b>Ruane 2014</b>	SR24*	GT4 TE marskość wątroby u 25% pacjentów	15	13 (87)
<b>Badania dla PLC (populacja pacjentów zakażonych GT2/3 HCV)</b>				
<b>POSITRON</b>	PLC	TN/TE marskość wątroby u 16% pacjentów	71	0%

\* schemat SR24 został zarejestrowany wyłącznie dla pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją do terapii interferonem. Ruane 2014: pacjenci niekwalifikujący się do terapii interferonem – 2 (13%). Brak możliwości weryfikacji w przypadku badania Esmat 2014 (abstrakt konferencyjny)

### 3.3.2.1.3. Podsumowanie

#### Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

1. W subpopulacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego pomiędzy ocenianą interwencją (schemat SR12 zgodny z ChPL), a terapią standardową (PR24). Wyniki porównania wskazują na: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej wśród pacjentów leczonych schematem SR12 w porównaniu ze standardową terapią dwulekową (RB = 1,25 [1,09; 1,43]).
2. Skuteczność SOF w zarejestrowanym schemacie terapeutycznym (SR12) w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu, oceniono poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego. Wśród pacjentów leczonych SOF uśredniony odsetek osiągających SVR12 wynosił 88% natomiast, wśród pacjentów nie poddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej.
3. W grupie pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu INF (zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) poddanych leczeniu z wykorzystaniem SOF (schemat SR12 zgodny z ChPL) odnotowano: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]), wysoki wskaźnik SVR (93%) po 12 tyg. od zakończenia terapii.

#### Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24): charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych pozwalając na osiągnięcie

SVR12 u 92% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR24) oszacowano na 64%.

2. W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SPR12 oraz SR24): pozwala na osiągnięcie SVR12 u 80% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0%.

#### Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV.

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, RBV (schemat SR24 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 95% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 53%.
2. W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 87% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0% (wynik dla populacji zakażonej GT2–3, przy czym przyjęto założenie, iż nie ma przesłanek, iż odpowiedź na brak leczenia przeciwwirusowego może różnić się w zależności od genotypu wirusa wywołującego chorobę).

#### Populacja pacjentów z genotypem 5–6 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 98% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 50%. Nie odnaleziono badań umożliwiających analizę porównawczą w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Tabela 26. Podsumowanie dostępności dowodów naukowych dla populacji docelowej

Populacja	Rekomendowane schematy (wg ChPL)	Aktualna terapia standardowa	Źródło danych		% pacjentów uzyskujących SVR12	
			Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie	Schematy z SOF	Terapia standardowa
<b>Pacjenci zakażeni GT2 HCV</b>						
Nieleczeni	SR12-24	PR24	Tak	Nie	97%	78%
Po niepowodzeniu INF	SR12-24	Brak leczenia przeciwwirusowego	-	Tak	88% [80%; 94%]	0%
Zp/wskazaniami do INF	SR12-24	Brak leczenia przeciwwirusowego	Tak	Nie	93%	0%
<b>Pacjenci zakażeni GT3 HCV</b>						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24	PR24 / Brak leczenia przeciwwirusowego	Nie	Tak	92% [87%; 96%]	PR24: 64% [59%; 70%] a Brak leczenia: 0%
Po niepowodzeniu INF	SPR12-24 SR24	Brak leczenia przeciwwirusowego	Nie	Tak	80% [73%; 86%]	0%
<b>Pacjenci zakażeni GT4 HCV</b>						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24	PR48 / Brak leczenia przeciwwirusowego	Nie	Tak	SPR12–24: 92% [82%; 99%] SR24: 95% [85%; 100%]	PR48: 53% [41%; 64%]
Po niepowodzeniu INF	SPR12-24 SR24	Brak leczenia przeciwwirusowego	Nie	Tak	87% [75%; 96%]	0%
<b>Pacjenci zakażeni GT5–6 HCV</b>						
Nieleczeni	SPR12-24 SR24	PR48 / Brak leczenia	Nie	Tak	98% [78%; 100%]	PR48: 50%

		przeciwwirusoweg o				
<b>Po niepowodze niu INF</b>	SPR12-24 SR24	Brak leczenia przeciwwirusoweg o	Nie	Nie	Brak danych	0%

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki 14 badań, w których SOF w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFN $\alpha$  porównano z dwulekową terapią standardową, placebo lub różnymi schematami podawania SOF. Do analizy włączono wszystkie badania dla SOF spełniające kryteria włączenia oraz wszystkie ich ramiona, niezależnie od analizowanych w nim genotypów wirusa HCV, gdyż nie odnaleziono danych, aby ryzyko działań niepożądanych uzależnione było od genotypu wirusa, którym zarazony jest pacjent. W większości prac włączonych do niniejszej analizy raportowano zdarzenia, które występowały w badaniach z minimalną założoną częstością, przy czym przyjęte progi różniły się pomiędzy badaniami. W celu ujednoczenia raportowania danych w niniejszej analizie, ocenie poddano działania niepożądane ogółem, które wystąpiły u  $\geq 15\%$  pacjentów, w co najmniej jednym z ramion. W odniesieniu do zdarzeń o wyższej istotności klinicznej, tj. działań niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przerwania terapii, przedstawiono wszystkie dostępne dane bez stosowania zawężeń. W niniejszej analizie poddano również ocenie nieprawidłowości oznaczeń laboratoryjnych (hematologicznych i pracy wątroby) o poważnym nasileniu (stopień 3. i 4.).

#### 3.3.3.1.1. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową

Profil bezpieczeństwa SOF w porównaniu z dwulekową terapią standardową opartą na PegIFN $\alpha$  i RBV oceniano w dwóch badaniach (PROTON i FISSION), w których populację badaną stanowili wyłącznie pacjenci niepoddani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. W pierwszej z prac (PROTON) pacjentów z GT1 HCV leczono SOF w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV przez okres 12 tyg., po której następowała kontynuacja standardowej terapii dwulekowej przez 12–36 tyg. (SPR12+PR12/36). Z kolei w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali terapię standardową z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$  i RBV przez 48 tygodni (PR48). W drugiej z prac (FISSION) rekrutowano chorych z GT2 lub GT3, których leczono SOF w schemacie dwulekowym bez PegIFN $\alpha$  przez 12 tyg. (SR12) lub z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej przez 24 tygodnie (PR24).

#### SOF w terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$ i RBV

SOF stosowany w terapii trójlekowej charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa z dwulekową terapią standardową opartą na PegIFN $\alpha$  i RBV. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych działań niepożądanych. W obu ramionach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,99 [0,92; 1,06]) oraz ciężkich działań niepożądanych było porównywalne (RR = 1,66 [0,18; 15,16]). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do laboratoryjnych nieprawidłowości hematologicznych i pracy wątroby. Oznacza to, że dodanie SOF do terapii złożonej z PegIFN $\alpha$  oraz RBV nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z samą terapią standardową.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SPR12+PR12/36 vs PR48 (badanie PROTON, GT1 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR48			
<b>AE ogółem</b>					
<b>AE ogółem</b>	46/47 (98)	26/26 (100)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,02 [-0,09; 0,05]	Ś
<b>Anemia</b>	8/47 (17)	7/26 (27)	0,63 [0,26; 1,55]	-0,10 [-0,30; 0,10]	Ś
<b>Bezsenność</b>	15/47 (32)	9/26 (31)	0,92 [0,47; 1,81]	-0,03 [-0,25; 0,20]	Ś
<b>Biegunka</b>	11/47 (23)	2/26 (8)	11/47 (23) 2/26 (8) 3,04 [0,73; 12,69]	0,16 [-0,00; 0,32]	Ś
<b>Ból głowy</b>	20/47 (43)	15/26 (58)	0,74 [0,46; 1,18]	-0,15 [-0,39; 0,09]	Ś
<b>Ból mięśni</b>	11/47 (23)	6/26 (23)	1,01 [0,42; 2,43]	0,00 [-0,20; 0,21]	Ś
<b>Ból pleców</b>	2/47 (4)	5/26 (19)	0,22 [0,05; 1,06]	-0,15 [-0,31; 0,01]	Ś
<b>Ból stawów</b>	5/47 (11)	5/26 (19)	0,55 [0,18; 1,74]	-0,09 [-0,26; 0,09]	Ś
<b>Dolegliwości bólowe</b>	12/47 (26)	8/26 (31)	0,83 [0,39; 1,77]	-0,05 [-0,27; 0,16]	Ś
<b>Drażliwość</b>	7/47 (15)	5/25 (19)	0,74 [0,26; 2,11]	-0,05 [-0,24; 0,14]	Ś

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR48			
Dreszcze	19/47 (40)	10/26 (38)	1,05 [0,58; 1,91]	0,02 [-0,21; 0,25]	Ś
Duszności	5/47 (11)	4/26 (15)	0,69 [0,20; 2,35]	-0,05 [-0,21; 0,12]	Ś
Gorączka	10/47 (21)	2/26 (8)	2,77 [0,65; 11,68]	0,14 [-0,02; 0,29]	Ś
Neutropenia	14/47 (30)	5/26 (19)	1,55 [0,63; 3,82]	0,11 [-0,09; 0,31]	Ś
Nudności	21/47 (45)	9/26 (35)	1,29 [0,70; 2,39]	0,10 [-0,13; 0,33]	Ś
Spadek apetytu	6/47 (13)	4/26 (15)	0,83 [0,26; 2,68]	-0,03 [-0,19; 0,14]	Ś
Wysypka	15/47 (32)	4/26 (15)	2,07 [0,77; 5,60]	0,17 [-0,03; 0,36]	Ś
Zmęczenie	32/47 (68)	16/26 (62)	1,11 [0,77; 1,59]	0,07 [-0,16; 0,30]	Ś
<b>SAE</b>					
Ogółem	3/47 (6)	1/26 (4)	1,66 [0,18; 15,16]	0,03 [-0,08; 0,13]	Ś
<b>AEs prowadzące do przerwania terapii</b>					
Ogółem	3/47 (6)	3/26 (12)	0,55 [0,12; 2,55]	-0,05 [-0,19; 0,09]	Ś
<b>Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>					
Niedokrwistość stopnia 3.	8/47 (17)	4/26 (15)	1,11 [0,37; 3,33]	0,02 [-0,16; 0,19]	Ś
Leukopenia stopnia 3.	4/47 (9)	1/26 (4)	2,21 [0,26; 18,78]	0,05 [-0,06; 0,16]	Ś
Limfopenia stopnia 3.	2/47 (4)	1/26 (4)	1,11 [0,11; 11,63]	0,00 [-0,09; 0,10]	Ś
Limfopenia stopnia 4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Neutropenia stopnia 3.	15/47 (32)	5/26 (19)	1,66 [0,68; 4,05]	0,13 [-0,07; 0,33]	Ś
Neutropenia stopnia 4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Wzrost AST stopnia 3.	1/47 (2)	0/26 (0)	1,69 [0,07; 40,00]	0,02 [-0,05; 0,09]	N
Wzrost AST stopnia 4.	1/47 (2)	0/26 (0)	1,69 [0,07; 40,00]	0,02 [-0,05; 0,09]	N
ALT stopnia 3/4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Małopłytkowość stopnia 3/4.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	0/47 (0)	0/26 (0)	n/d	n/d	n/d

N – niska jakość dowodów wg Rade; S – średnia jakość dowodów wg GRADE.

#### SOF w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Na podstawie wyników badania FISSION stwierdzono, że schemat złożony z SOF i RBV (SR12) stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia standardowa (PR24), gdyż związany jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 0,90 [0,85; 0,95]), w tym m.in. bezsenności, bólow głowy, gorączki, nudności i zmęczenia w trakcie trwania leczenia. Ponadto, istotnie statystycznie mniej chorych leczonych SOF przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia AEs w porównaniu z dwulekową terapią standardową (RR = 0,10 [0,03; 0,32]). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem (RR = 2,21 [0,58; 8,47]). Nieprawidłowości laboratoryjne dotyczące oznaczeń hematologicznych oraz hepatologicznych znamienne statystycznie rzadziej odnotowywano w przypadku pacjentów nieprzyjmujących PegIFN.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PR24 (badanie FISSION, GT2/3 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR24			
<b>AEs</b>					
ogółem	220/256 (86)	233/243 (96)	0,90 [0,85; 0,95]	11 [7; 20]	W
Bezsennosc	31/256 (12)	71/243 (29)	0,41 [0,28; 0,61]	6 [5; 10]	W
Biegunka	23/256 (9)	42/243 (17)	0,52 [0,32; 0,84]	13 [8; 42]	W
Ból głowy	64/256 (25)	108/243 (44)	0,56 [0,44; 0,73]	6 [4; 9]	W
Ból mięśni	21/256 (8)	40/243 (16)	0,50 [0,30; 0,82]	13 [8; 40]	W
Drażliwość	25/256 (10)	40/243 (16)	0,59 [0,37; 0,95]	15 [8; 128]	W
Dreszcze	7/256 (3)	44/243 (18)	0,15 [0,07; 0,33]	7 [5; 10]	W
Duszności	6/256 (3)	33/243 (14)	0,17 [0,07; 0,40]	9 [7; 16]	W
Objawy grypopodobne	46/256 (18)	70/243 (29)	0,62 [0,45; 0,87]	10 [6; 29]	W
Wysypka	7/256 (3)	44/243 (18)	0,15 [0,07; 0,33]	7 [5; 10]	W
Spadek apetytu	17/256 (7)	44/243 (18)	0,37 [0,22; 0,62]	9 [6; 18]	W
Świąd	19/256 (7)	42/243 (17)	0,43 [0,26; 0,72]	11 [7; 25]	W
Wysypka	23/256 (9)	43/243 (18)	0,51 [0,32; 0,82]	12 [7; 37]	W
Zmęczenie	92/256 (36)	134/243 (55)	0,65 [0,53; 0,80]	6 [4; 10]	W
Zgon	1/256 (<1)	0/243 (0)	2,85 [0,12; 69,58]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
<b>SAE</b>					
Ogółem	7/256 (3)	3/243 (1)	2,21 [0,58; 8,47]	0,01 [-0,01; 0,04]	S
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>					
Ogółem	3/256 (1)	29/243 (12)	0,10 [0,03; 0,32]	10 [7; 16]	W

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR24			
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych					
Niedokrwistość stopnia 3/4.	1/256 (<1)	4/243 (2)	0,24 [0,03; 2,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	S
Leukopenia stopnia 3.	0/256 (0)	15/243 (6)	0,03 [0,00; 0,51]	17 [11; 33]	W
Leukopenia stopnia 4.	0/256 (0)	12/243 (5)	0,04 [0,00; 0,64]	21 [13; 48]	W
Neutropenia stopnia 3.	0/256 (0)	30/243 (12)	0,02 [0,00; 0,25]	9 [7; 13]	W
Neutropenia stopnia 4.	0/256 (0)	6/243 (2)	0,07 [0,00; 1,29]	41 [22; 265]	W
Małopłytkowość stopnia 3.	0/256 (0)	18/243 (7)	0,03 [0,00; 0,42]	14 [10; 25]	W
Leukopenia stopnia 3.	0/256 (0)	10/243 (4)	0,05 [0,00; 0,77]	25 [15; 67]	W
Leukopenia stopnia 4.	0/256 (0)	1/243 (<1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,00 [-0,02; 0,01]	W
Wzrost ALT stopnia 3.	0/256 (0)	9/243 (4)	0,05 [0,003; 0,85]	27 [17; 83]	W
Wzrost AST stopnia 3.	0/256 (0)	3/243 (1)	0,14 [0,01; 2,61]	-0,01 [-0,03; 0,004]	S
Wzrost AST stopnia 4	0/256 (0)	1/243 (<1)	0,32 [0,01; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]	S
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 3.	3/256 (1)	0/243 (0)	6,65 [0,35; 128,00]	0,01 [-0,004; 0,03]	S
Aktywność kinazy kreatynowej stopnia 4.	2/256 (1)	1/243 (<1)	1,90 [0,17; 20,80]	0,004 [-0,01; 0,02]	S
Aktywność lipazy stopnia 3.	1/256 (<1)	3/243 (1)	0,32 [0,03; 3,02]	-0,01 [-0,02; 0,01]	S
Aktywność lipazy stopnia 4.	1/256 (<1)	2/243 (1)	0,47 [0,04; 5,20]	-0,004 [-0,02; 0,01]	S
Hiperbilirubinemia stopnia 3.	6/256 (2)	2/243 (1)	2,85 [0,58; 13,97]	0,02 [-0,01; 0,04]	S

W – wysoka jakość dowodów wg Rade; S – średnia jakość dowodów wg GRADE

### 3.3.3.1.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania sofosbuwiru z brakiem leczenia

Profil bezpieczeństwa SOF w porównaniu PLC oceniano w dwóch badaniach (POSITRON i VALENCE), w których populację badaną stanowili wyłącznie pacjenci z GT2 lub GT3 HCV niepoddani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. W obu badaniach chorzy w ramach aktywnego leczenia otrzymywali SOF w skojarzeniu z RBV przez okres 12 tygodni (SR12). W trakcie trwania badania VALENCE doszło do zmiany protokołu, w wyniku której pacjenci przyjmujący placebo zostali wyłączeni z badania, natomiast większość chorych z GT3 otrzymywała leczenie przez 24 tyg. W efekcie zmiany protokołu mediana czasu przyjmowania PLC wynosiła 8 tygodni i była znacząco krótsza od okresu leczenia w grupie pacjentów z GT2 (12 tyg.) oraz GT3 (24 tyg.), co w znacznym stopniu mogło zaburzać wyniki porównania pomiędzy grupami. Niniejszą analizę profilu bezpieczeństwa dla porównania SOF z PLC oparto więc wyłącznie na wynikach badania POSITRON.

#### SOF w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV

Stosowanie SOF oraz RBV w porównaniu z PLC związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,15 [1,01; 1,32]), przy czym w opinii autorów badania różnice związane były głównie ze zdarzeniami łagodnymi. W przypadku zdarzeń o większym stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF w porównaniu z PLC wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bezsenności (RR = 4,46 [1,42; 13,98]) czy zmęczenia (RR = 1,84 [1,18; 2,86]) podczas trwania terapii. W żadnej z grup nie raportowano przypadków śmiertelnych. Analiza wyników laboratoryjnych wskazuje, że SOF w porównaniu z PLC redukuje ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu ALT (w stopniu 3.), przy czym może zwiększać ryzyko wystąpienia niedokrwistości. Nie stwierdzono różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do pozostałych wyników laboratoryjnych.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SR12 vs PLC (badanie POSITRON, GT2/3 HCV)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	GRADE
	SPR12	PR24			
AEs					
ogółem	185/207 (89)	55/71 (77)	1,15 [1,01; 1,32]	8 [4; 75]	W
AEs związane z leczeniem	150/207 (72)	40/71 (56)	1,29 [1,03; 1,60]	6 [3; 32]	W
Bezsennaść	39/207 (19)	3/71 (4)	4,46 [1,42; 13,98]	6 [4; 13]	W
Ból głowy	43/207 (21)	14/71 (20)	1,05 [0,61; 1,81]	0,01 [-0,10; 0,12]	S
Nudności	46/207 (22)	13/71 (18)	1,21 [0,70; 2,11]	0,04 [-0,07; 0,01]	S

				0,15]	
<b>Zmęczenie</b>	91/207 (44)	17/71 (24)	1,84 [1,18; 2,86]	5 [3; 12]	W
<b>Zgon</b>	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
<b>SAE</b>					
<b>Ogółem</b>	11/207 (5)	2/71 (3)	1,89 [0,43; 8,31]	0,02 [-0,02; 0,07]	S
<b>Związane z leczeniem</b>	1/207 (<1)	0/71 (0)	1,04 [0,04; 25,21]	0,00 [-0,02; 0,03]	N
<b>Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii</b>					
<b>Ogółem</b>	5/207 (2)	3/71 (4)	0,57 [0,14; 2,33]	-0,02 [-0,07; 0,03]	S
<b>Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>					
<b>Niedokrwistość stopnia 3</b>	20/207 (10)	0/71 (0)	14,19 [0,87; 231,66]	10 [7; 19]	S
<b>Niedokrwistość stopnia 4.</b>	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
<b>Limfopenia stopień 3.</b>	1/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
<b>Neutropenia stopień 3.</b>	0/207 (0)	1/71 (1)	0,12 [0,00; 2,80]	-0,01 [-0,05; 0,02]	N
<b>Małopłytkowość stopień 3.</b>	0/207 (0)	2/71 (3)	0,07 [0,00; 1,43]	-0,03 [-0,07; 0,01]	S
<b>Leukopenia stopień 3.</b>	0/207 (0)	0/71 (0)	n/d	n/d	n/d
<b>Wzrost ALT stopnia 3.</b>	1/207 (<1)	6/71 (8)	0,06 [0,01; 0,47]	NNT = 13 [7; 70]	W

### 3.3.3.1.3. Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem SOF

Analizę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób leczonych SOF przeprowadzono w oparciu o wszystkie dostępne dane raportowane we włączonych badaniach zarówno porównawczych, jak również jednoramiennych. Analizę przeprowadzono odrębnie dla terapii SOF w schematach leczenia dwu- i trójlekowego. Uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dowolnym badaniu u co najmniej 15% pacjentów w jednym z ramion. Łącznie w analizie dla schematów dwulekowych wykorzystano wyniki z 22 ramion ocenianych w ramach 10 badań włączonych do analizy, natomiast dane dotyczące SOF w terapii trójlekowej pochodziły z 10 ramion opisanych w 5 badaniach. Ogółem bezpieczeństwo terapii dwulekowej oceniono na próbie 1478 pacjentów, natomiast terapii trójlekowej w populacji liczącej 808 chorych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych według schematów trójlekowych wynosiło 97% i było wyższe niż dla terapii dwulekowej (86%). U pacjentów leczonych w schematach z PegIFN $\alpha$  częściej dochodziło do wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią niż w przypadku osób leczonych wyłącznie SOF w skojarzeniu z RBV (93% vs 74%). Z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było porównywalne dla obu schematów leczenia. Pacjenci leczeni według schematów trójlekowych w porównaniu z chorymi stosującymi terapię dwulekową częściej zgłaszali zaburzenia w zakresie układu limfatycznego i krwi (anemia: 22% vs 9%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (spadek apetytu: 17% vs 6%), zaburzenia psychiatryczne (bezsensowność: 25% vs 18%; depresja: 11% vs 6%), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy: 37% vs 27%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności: 34% vs 20%), choroby skóry (wysypka: 20% vs 9%), czy zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (bole mięśni i stawów: 15% vs 8%).

Tabela 30. Wyniki analiza bezpieczeństwa SOF w schematach dwu- i trójlekowych

Punkt końcowy	SPR				Ogółem (%)	SR				Ogółem (%)
	SPR12		SPR>12			SPR12		SR>12		
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
<b>AE ogółem</b>	5	506/528 (96)	1	274/280 (98)	97%	7	697/786 (89)	5	438/529 (83)	86%
<b>AE związane z leczeniem</b>	1	304/327 (93)	-	-	93%	2	225/310 (73)	1	75/98 (77)	74%
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	5	15/528 (3)	1	25/280 (9)	5%	8	11/838 (1)	6	2/640 (<1)	1%
<b>SAE ogółem</b>	5	13/528 (2)	1	10/280 (4)	3%	7	25/786 (3)	6	21/589 (4)	3%
<b>SAE związane z leczeniem</b>	1	2/327 (1)	-	-	1%	3	1/335 (<1)	2	0/123	<1%
<b>Zgon</b>	4	0/456	1	0/280	0%	5	1/730 (<1)	3	0/408	<1%

Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 (ICD-10 B 18.2)

Punkt końcowy	SPR				Ogółem (%)	SR				Ogółem (%)
	SPR12		SPR>12			SPR12		SR>12		
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
<b>Zaburzenia układu limfatycznego i krwi</b>										
Anemia	5	109/528 (21)	1	65/280 (23)	22%	6	73/761 (10)	4	40/437 (9)	9%
Neutropenia	5	101/528 (19)	1	47/280 (17)	18%	2	0/336	-	-	0%
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>										
Palpitacje	1	1/30 (3)	-	-	3%	4	7/421 (2)	2	6/127 (5)	2%
<b>Zaburzenia okulistyczne</b>										
Suchość oczu	1	2/30 (7)	-	-	7%	2	13/183 (7)	1	6/98 (6)	7%
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>										
Biegunka	5	71/528 (13)	1	43/280 (15)	14%	7	77/786 (10)	4	43/402 (11)	10%
Rozdęcie brzucha	1	0/30	-	-	0%	4	8/421 (2)	2	6/127 (5)	3%
Wymioty	4	57/481 (12)	1	35/280 (13)	12%	5	38/677 (6)	3	11/187 (6)	6%
Nudności	5	178/528 (34)	1	94/280 (34)	34%	7	169/786 (22)	5	76/462 (16)	20%
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
Astenia	3	9/154 (6)	1	11/280 (4)	5%	4	29/474 (6)	3	68/475 (14)	10%
Ból	4	60/481 (12)	1	38/280 (14)	13%	5	22/677 (3)	2	11/127 (9)	4%
Gorączka	4	94/481 (20)	1	41/280 (15)	18%	6	29/761 (4)	3	17/377 (5)	4%
Drażliwość	4	64/481 (13)	1	29/280 (10)	12%	6	77/761 (10)	3	47/377 (12)	11%
Dreszcze	4	99/481 (21)	1	54/280 (19)	20%	5	16/646 (2)	1	0/98	2%
Objawy grypopodobne	4	81/456 (18)	1	24/280 (9)	14%	4	16/627 (3)	1	16/250 (6)	4%
Uczucie zimna	1	3/30 (10)	-	-	10%	-	-	-	-	-
Skaleczenie	1	2/30 (7)	-	-	7%	3	1/390 (<1)	1	3/98 (3)	1%
Zmęczenie	5	284/528 (54)	1	149/280 (53)	54%	7	299/786 (38)	6	162/589 (28)	34%
<b>Infekcje i zarażenia</b>										
Infekcja dróg moczowych	1	2/30 (7)	-	-	7%	3	4/318 (1)	1	2/29 (7)	2%
Infekcja górnych dróg oddechowych	4	11/201 (5)	1	15/280 (5)	5%	3	24/390 (6)	1	5/98 (5)	6%
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>										
Spadek hemoglobiny	1	0/30	-	-	0%	3	7/390 (2)	1	2/98 (2)	2%
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
Spadek apetytu	5	83/528 (16)	1	51/280 (18)	17%	6	46/761 (6)	4	24/437 (5)	6%
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>										
Ból mięśni	5	80/528 (15)	1	40/280 (14)	15%	6	51/761 (6)	3	38/377 (10)	7%
Ból kończyn	2	8/124 (6)	1	14/280 (5)	5%	5	9/504 (2)	3	20/377 (5)	3%
Sztwność stawów	1	2/30 (7)	-	-	7%	2	2/183 (1)	1	2/98 (2)	1%
Skurcze mięśni	3	6/154 (4)	1	17/280 (6)	5%	3	19/390 (5)	1	8/98 (8)	6%
Ból pleców	4	31/481 (6)	1	23/280 (8)	7%	6	34/761 (4)	3	25/377 (7)	5%
Ból stawów	4	80/481 (17)	1	37/280 (13)	15%	6	51/761 (7)	3	30/377 (8)	7%
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
Apatia	1	3/30 (10)	-	-	10%	1	10/80 (13)	-	-	13%
Ból głowy	5	194/528 (37)	1	103/280 (37)	37%	7	208/786 (26)	6	161/589 (27)	27%
Zaburzenia smaku	3	11/154 (7)	1	13/280 (5)	6%	2	5/287 (2)	-	-	2%
Nieukładowe zawroty głowy	5	72/528 (14)	1	40/280 (14)	14%	6	69/761 (9)	4	36/437 (8)	9%
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>										
Bezsenność	5	134/528	1	64/280	25%	6	134/761	5	94/529	18%



Punkt końcowy	SPR				Ogółem (%)	SR				Ogółem (%)
	SPR12		SPR>12			SPR12		SR>12		
	N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)		N badań	n/N (%)	N badań	n/N (%)	
		(25)		(23)			(18)		(18)	
Depresja	4	46/481 (10)	1	36/280 (13)	11%	5	43/677 (6)	2	8/127 (6)	6%
Obniżenie nastroju	1	4/30 (13)	-	-	13%	3	4/267 (1)	2	13/348 (4)	3%
Niepokój	4	41/481 (9)	1	39/280 (14)	11%	6	40/761 (5)	3	23/377 (6)	6%
<b>Choroby układu oddechowego</b>										
Kaszel	5	54/528 (10)	1	33/280 (12)	11%	6	57/761 (7)	3	53/377 (14)	10%
Ból gardła	4	25/481 (5)	1	11/280 (4)	5%	4	29/574 (5)	1	8/29 (28)	6%
Duszności	4	60/481 (34)	1	39/280 (14)	13%	6	29/574 (5)	4	44/437 (10)	9%
<b>Choroby skóry i tkanek powierzchniowych</b>										
Suchość skóry	3	16/154 (10)	1	13/280 (5)	7%	6	43/761 (6)	3	38/377 (10)	7%
Nadmierna potliwość	3	8/154 (5)	1	16/280 (6)	6%	2	5/310 (2)	1	2/98 (2)	2%
Łysienie	4	31/451 (7)	1	25/280 (9)	8%	5	20/646 (3)	2	7/225 (3)	3%
Świąd	5	78/528 (15)	1	4/280 (12)	14%	7	91/786 (12)	4	84/402 (21)	15%
Wysypka	5	100/528 (19)	1	65/280 (23)	20%	6	63/761 (8)	5	50/462 (11)	9%
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
derzenia gorąca	2	7/102 (7)	-	-	7%	3	5/390 (1)	1	3/98 (3)	2%

### 3.3.3.1.4. Podsumowanie

1. Terapia trojlekowa z wykorzystaniem SOF w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się: podobnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz wyników testów laboratoryjnych, a zatem dodanie SOF do terapii zawierającej PegIFN $\alpha$  i RBV nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych.
2. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się:
  - a. korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń odnoszących się do zaburzeń psychiatrycznych, stanów ogólnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, czy chorób skóry.
  - b. niższym ryzykiem zdarzeń prowadzących do przedwczesnego zaprzestania terapii,
  - c. niższym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania układu krwiotwórczego.
3. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z placebo:
  - a. prowadziła do niewielkiego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, przy czym nie zwiększa ryzyka zdarzeń o ciężkim nasileniu,
  - b. zwiększała ryzyko wystąpienia stanów ogólnych (zmęczenie), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych (bezsenność),
  - c. zmniejszała ryzyko znacznego wzrostu ALT, przy zwiększonym ryzyku niedokrwistości.
4. Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z terapią trójlekową, gdzie SOF i RBV podawane są w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  charakteryzuje się:
  - a. korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem,
  - b. w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń układu krwiotwórczego, zaburzeń o charakterze ogólnym, zaburzeń psychiatrycznych a także żołądkowo-jelitowych oraz mięśniowo-szkieletowych.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### 3.3.4.1. Sofosbuwir (Sovaldi)

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa preparatu Sovaldi na podstawie informacji opublikowanych przez polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejską Agencję Leków (EMA), amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W listopadzie 2014 roku FDA – MedWatch raportował natomiast o wprowadzeniu zmiany w ulotce dla pacjenta, w której to nie zaleca się stosowania SOF w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFN $\alpha$  u kobiet w ciąży. Podkreślono, iż stosowanie preparatu w terapii skojarzonej u kobiet w wieku reprodukcyjnym wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz 6 mies. po zakończeniu terapii. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążyowych. Zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA Sovaldi nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 roku życia. Produktu Sovaldi nie należy podawać w monoterapii, a także w skojarzeniu z telaprewirem lub boceprewirem ze względu na brak istniejących dowodów dotyczących interakcji między preparatami. Ponadto, produktu Sovaldi nie można podawać równocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami p-glikoproteiny w jelitach, tj. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, ziołem dziurawca, które znacząco zmniejszają stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia efektywności terapeutycznej leku.

Ponadto analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe informacje z piątego maja 2015 na stronie URPL o ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie arytmii podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem Harvoni (ledipaswir/sofosbuwir) lub produktem Daklinza (daklataswir) podawanym w skojarzeniu z produktem Sovaldi (sofosbuwir). Zaleca się nie łączenie obu preparatów. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania amiodaronu i produktu Harvoni lub amiodaronu i produktu Sovaldi podawanego w skojarzeniu z produktem Daklinza, zaleca się uważne monitorowanie pacjentów, szczególnie w czasie pierwszych tygodni leczenia. Pacjenci, dla których zidentyfikowano wysokie ryzyko wystąpienia bradyarytmii, powinni być stale monitorowani w odpowiednich warunkach klinicznych przez 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania amiodaronu i terapii przeciwwirusowej. Taki sam komunikat pojawił się także na stronie EMA i FDA. Ponadto ze względu iż preparat zawiera nową substancję czynną, lek ten znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

#### Informacje z ChPL Sovaldi

##### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produktu Sovaldi nie badano w badaniu III fazy u uprzednio leczonych pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Z tego powodu nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia w tej populacji. Należy rozważyć leczenie tych pacjentów i ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia sofosbuwirem, peginterferonem alfa i rybawiryną powyżej 12 tygodni i do 24 tygodni.
- Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Sovaldi u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i 6 są bardzo ograniczone.
- W badaniach III fazy nie badano schematów leczenia produktem Sovaldi niezawierających interferonu u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, 4, 5 i 6. Nie ustalono optymalnego schematu i czasu trwania leczenia. Takie schematy należy stosować tylko u pacjentów nietolerujących lub niekwalifikujących się do leczenia interferonem i wymagających niezwłocznie leczenia.
- Brak jest danych wspierających równoczesne podawanie produktu Sovaldi i telaprewiru lub boceprewiru. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
- W przypadku stosowania produktu Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez okres po leczeniu.
- Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny-P (P-gp) w jelitach (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina i fenytoina), mogą znacznie zmniejszać stężenie sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Sovaldi. Nie należy stosować takich produktów leczniczych z produktem Sovaldi.
- Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Sovaldi u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub ESRD wymagającym hemodializy. Ponadto, odpowiednia dawka nie została ustalona.

- Brak danych dotyczących stosowania produktu Sovaldi u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i HBV.
- Nie zaleca się stosowania produktu Sovaldi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

#### Działania niepożądane

Tabela 31. Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Sovaldi

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:		
Często	zapalenie jamy nosowo gardłowej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często	niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:		
Bardzo często		zmniejszenie apetytu
Często		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne:		
Bardzo często bezsenność	bezsenność	bezsenność
Często	depresja	depresja, lęk, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego:		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka:		
Często		niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit:		
Bardzo często	nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysienie, sucha skóra, świąd	łysienie, sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych dla preparatu sofosbuwir.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy**

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sofosbuwiru (SBV) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) lub interferonem pegylowanym  $\alpha$  i RBV (PegIFN $\alpha$  + RBV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Opłacalność została oceniona względem aktualnej praktyki klinicznej, która - w zależności od podgrupy pacjentów – obejmuje: terapię dwulekową PegIFN $\alpha$  + RBV lub terapię objawową.”

**Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

**Populacja**

Analiza podstawowa została wykonana dla populacji uwzględniającej pacjentów z HCV z genotypem 2-6 oraz ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$ . wg skali Scheuera.

**Tabela 32. Subpopulacje pacjentów rozważane w analizie podstawowej**

Genotyp	Historia leczenia		
	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN
GT2	GT2, treatment naïve, IFN eligible	GT2, naïve, unsuitable for IFN	GT2, treatment experienced, IFN eligible/ unsuitable for IFN*
GT3	GT3, treatment naïve, IFN eligible	GT3, naïve, unsuitable for IFN	GT3, treatment experienced, IFN eligible / unsuitable for IFN*
GT4-6	GT4-6, treatment naïve	GT4-6, naïve, unsuitable for IFN	GT4-6, treatment experienced, IFN eligible

IFN – interferon; GT2-6 – genotyp HCV; treatment naïve – pacjenci nieleczeni interferonem; treatment experienced – pacjenci uprzednio leczeni; IFN eligible – pacjenci bez przeciwwskazań do terapii interferonem; unsuitable for IFN – pacjenci z przeciwwskazaniem do terapii interferonem; \* w modelu sofosbuwir w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w GT2 i GT3 (w subpopulacji: IFN eligible i unsuitable for IFN) przypisany ma te same wartości SVR;

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów, którzy zgodnie z kryteriami kwalifikacji mogą być włączeni do programu lekowego:

- z niewyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep wątroby;
- z koinfekcją HIV z genotypem 4/5/6;
- z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV;

**Porównywane interwencje**

W analizie porównano wnioskowaną terapię sofosbuwir (stosowany przez 12/24 tygodnie)  $\pm$  RBV  $\pm$  interferon pegylowany  $\alpha$  z interferonem pegylowanym  $\alpha$  skojarzonym z rybawiryną (PegIFN $\alpha$ +RBV).

Dodatkowo w populacji pacjentów u których terapia INF nie może być zastosowana oraz po niepowodzeniu terapii INF porównano wnioskowaną technologię z brakiem leczenia.

**Tabela 33. Porównywane schematy rozważane w analizie podstawowej.**

Genotyp	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN	
GT2	SR12	PR24	SR12	Terapia objawowa	SR12	Brak leczenia / PR48
GT3	SPR12/ SR24	PR24	SR24	Terapia objawowa	SR24/ SPR12	Brak leczenia / PR48
GT4-6	SPR12	PR48	SR24	Terapia objawowa	SPR12	Brak leczenia / PR48

**SPR12** = 12-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę; **SR12/SR24** = 12/24-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir i rybawirynę; **PR24/48** = 24/48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę;

Schematy dawkowania i czas leczenia jest zgodny z zapisami CHPL, jednak nie wyczerpują wszystkich opcji przewidzianych w CHPL. W programie lekowym a tym samym w modelu ekonomicznym nie uwzględniono

możliwości wydłużenia terapii SPR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 3, 4, 5 i 6 oraz wydłużenia terapii SR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 2.

### **Perspektywa**

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

### **Horyzont czasowy**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu (maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat lub do zgonu pacjenta).

### **Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyka i monitorowanie w programie,
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia,
- koszty działań niepożądanych (anemia, nudności, neutropenia, świąd, wysypka)

Cenę leków PegIFN $\alpha$  oraz rybawiryny stosowanej w schamtach bezinterferonowych ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...), natomiast cenę sofosbuwiru uzyskano od wnioskodawcy. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztu rybawiryny stosowanej w schematach z interferonem pegylovanym.

### **Model**

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markova dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany przez firmę OPTUMInsight. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy: faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu. Długość cyklu wynosi 3 miesiące przez pierwsze 2 lata analizy oraz 1 rok począwszy od 3. roku do końca horyzontu czasowego analizy. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do jednej z dwóch kategorii ze względu na stadium zaawansowania włókienia wątroby: pacjent z HCV bez marskości wątroby i pacjent z HCV z wyrównaną marskością wątroby. Pacjenci, którzy uzyskali SVR po leczeniu przeciwwirusowym, przechodzą do jednego z dwóch stanów: „trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta bez marskości wątroby” lub „trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z marskością wątroby”. Pacjenci, którzy nie uzyskali SVR, mogą pozostać w aktualnym stadium zwłóknienia wątroby bądź przejść do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia. Przejścia między stanami zostały zobrazowane na rycinie 1.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem naliczane są wyłącznie w pierwszym roku analizy.

W modelu Markova wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta bez marskości wątroby,

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z marskością wątroby,
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta bez marskości wątroby,
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów z marskością wątroby,
- Niewyrównana marskość wątroby,
- Rak wątrobowokomórkowy,
- Przeszczepienie wątroby (1 rok),
- Przeszczepienie wątroby (kolejne lata),
- Zgon.

#### W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

„W przypadku gdy komparatorem jest leczenie objawowe przyjęto, że skuteczność terapii (tj. odsetek pacjentów uzyskujących SVR) wynosi 0%”.

Skuteczność schematu SPR12 w populacji pacjentów z genotypami 4/5/6 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego przyjęto na podstawie danych z badania NEUTRINO dla podgrupa pacjentów z GT1 z niskim prawdopodobieństwem uzyskania SVR

Skuteczność schematu SR24 w populacji pacjentów z genotypem 3 oraz 4/5/6 HCV, u których nie może być zastosowane leczenie IFN, przyjęto odpowiednio na podstawie danych dla genotypu 3 w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo oraz na podstawie danych dla genotypu 4 w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo.

Skuteczność schematu SR24 w populacji pacjentów z genotypem 3 dotychczas nieleczonych, przyjęto na podstawie skuteczności terapii SPR12 w populacji pacjentów z GT3 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego.

Rycina poniżej przedstawia schemat zasadniczej części modelu.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 1c), 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1b), 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a);
- średniego wieku w populacji docelowej (scenariusz 2)
- rozkładu struktury zwłóknienia wątroby w populacji docelowej (scenariusz 3)
- tempa progresji zwłóknienia wątroby: wartości minimalne (scenariusz 4a), wartości maksymalne (scenariusz 4b)

- średni koszt opakowania preparatu Sovaldi przy uwzględnieniu RSS: wartości minimalne (scenariusz 7a), wartości maksymalne (scenariusz 7b)
- źródła kosztów leków przeciwwirusowych: koszt leków na podstawie komunikatu DGL (scenariusz 8), najniższy koszt opakowania Sovaldi z RSS (scenariusz 8a), najwyższy koszt opakowania Sovaldi z RSS (scenariusz 8b);
- kosztów RBV: na podstawie Obwieszczenia MZ (scenariusz 9)
- kosztów stanów zdrowia: na podstawie publikacji Simon 2006 (scenariusz 10a), na podstawie publikacji Orlewska 2003 (scenariusz 10b)
- ryzyka nawrotu zakażenia (scenariusz 5)
- użyteczności: na podstawie publikacji Chong 2003 (scenariusz 10)

#### Walidacja modelu

Brak informacji na temat walidacji zewnętrznej. Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez firmę OptumInsight 2013. Wnioskodawca nie ingerował w oryginalną strukturę modelu i obliczenia.

W ramach walidacji konwergencji porównano wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (ograniczone do inkrementalnego QALY) z wynikami uzyskanymi w innych modelach (Cure 2013, San Miguel 2014, Raport ERG, SMC 561/09). W odniesieniu do analizy Cure 2013 zaobserwowano porównywalne wartości inkrementalnego QALY w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, natomiast dwukrotnie wyższe wartości zaobserwowano w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych o genotypie 3, 4, 5, 6.

Według wnioskodawcy: „Głównym czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia zaobserwowanych różnic wydaje się być odmienna definicja populacji docelowej obu analiz. W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera, w analizie Cure 2013 nie uwzględniono tego zawężenia. Pacjenci w niniejszej analizie mają zatem większe ryzyko rozwoju marskości wątroby i ograniczenie tego ryzyka spowoduje, że zyski zdrowotne będą większe niż w niezawężonej grupie pacjentów. Drugim czynnikiem, który może przyczynić się do wystąpienia różnic, choć prawdopodobnie w mniejszym stopniu, są różnice w przyjętych wartościach SVR”.

W przypadku porównania z wynikami uzyskanymi w Raporcie ERG zaobserwowano porównywalne wartości inkrementalnego QALY w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2. Natomiast w przypadku populacji pacjentów z genotypem 2, u których nie może być zastosowana terapia IFN i po niepowodzeniu terapii IFN oraz populacji pacjentów z genotypem 4,5,6 zaobserwowano znaczne różnice.

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

**Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość				Źródło
<b>Charakterystyka początkowa polskich pacjentów</b>					
średni wiek pacjentów wcześniej nieleczonych (lata)	46				Kaczor 2012
średni wiek pacjentów wcześniej leczonych (lata)	51				
Średnia masa ciała (kg)	76				Kaczor 2012
Stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera (rozkład w populacji z $\geq F2$ )	F2	F3	F4	Kaczor 2012	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	46%	32%	22%		
Pacjenci nieleczeni	52%	27%	21%		
Genotypy HCV	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%				Panasiuk 2012
<b>Skuteczność</b>					
Analiza ekonomiczna wnioskodawcy - Tabela 16 str 47 i Tabela 140 str 216					
<b>Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej</b>					
HCV bez marskości wątroby (F2-F3) → HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4) Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	0,071 0,067				Thein 2008

Parametr	Wartość	Źródło
Pacjenci nieleczeni		
HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4) → niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,05	Fattovich 1997; Serfaty 1998; Hu 1999; Bruno 2009; Tosh kuni 2009; Samonakis 2014; Huang 2015;
HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,034	Alazawi 2010
niewyrównana marskość wątroby (DC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,068	Planas 2004
niewyrównana marskość wątroby (DC) → przeszczepienie wątroby (LT)	0,046	Poltransplant, Flisiak 2015
rak wątrobowokomórkowy (HCC) → przeszczepienie wątroby (LT)	0,01	Poltransplant, Flisiak 2015
Reinfekcja u pacjentów z SVR	0/0,01	Analiza podstawowa/ Analiza wrażliwości na podstawie Ng 2011
<b>Roczna śmiertelność</b>		
rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon	0,258	Weinmann 2014
niewyrównana marskość wątroby (DC) → zgon	0,121	Planas 2004, Huang 2015, Samonakis 2014
przeszczepienie wątroby (LT) → zgon	pierwszy rok: 0,18 kolejne lata: 0,042	Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby (ELTR, European Liver Transplantation Registry)
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>		
Spadek użyteczności związany z terapią PR 24, PR 48	-0,16	Wright 2006
Spadek użyteczności związany z terapią SPR12	-0,18,8	NEUTRINO
Spadek użyteczności związany z terapią SR12, SR24	-0,073	POSITRON, FISSION, FUSION
HCV bez marskości wątroby	0,73	Wright 2006
HCV z wyrównaną marskością wątroby	0,55	Wright 2006
Wzrost użyteczność u pacjentów którzy osiągnęli SVR	0,05	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. Wright 2006)
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,45	Wright 2006
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45	Wright 2006
Przeszczep wątroby (pierwszy rok)	0,45	Wright 2006
Stan po przeszczepieniu wątroby	0,67	Wright 2006
<b>Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł)</b>		
Dzienny koszt Sovaldi (z RSS)		Wnioskodawca
Dzienny koszt rybawiryny	0 w schemacie z INF, 496,84 w schematach bez INF	Założenie własne
Tygodniowy koszt terapii PegINFα2a /2b	779,66	Obwieszczenie MZ
Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym	3 588,00	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii bezinterferonowej Terapia 12 tygodniowa Terapia 24 tygodniowa	1205 1275	Zarządzenie Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ
<b>Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)</b>		
Działania niepożądane w stopniu 3-4: wysypka, świąd, nudności, biegunka, anemia		Kaczor 2012 Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health care professionals survey oraz analizy ekonomicznej dla TVR z 2012 koszty zaktualizowane na 2014 r.
HCV z łagodnym zwióknieniem wątroby	NFZ+P: 444 zł; NFZ 371 zł NFZ+P: 2510 zł; NFZ 1789 zł	



Parametr	Wartość	Źródło
SVR /Brak SVR		
HCV z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby SVR/ Brak SVR	NFZ+P: 842 zł; NFZ 483 zł NFZ+P: 3259 zł; NFZ 2363 zł	
HCV z wyrównaną marskością wątroby SVR Brak SVR	NFZ+P: 2123 zł; NFZ 1718 zł NFZ+P: 399 zł; NFZ 5258 zł	
Niewyrównana marskość wątroby	NFZ+P: 11 340,30 zł; NFZ 10 889,82 zł	
Rak wątrobowokomórkowy	NFZ+P: 39 473,20 zł; NFZ 37 905,16 zł	
Przeszczep wątroby	NFZ+P: 254 524 zł; NFZ 251 489 zł	
Po Przeszczeniu wątroby 1 rok 2 rok	NFZ+P: zł; NFZ zł NFZ+P: zł; NFZ zł	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR, określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności w trakcie analizy klinicznej **tylko dla subpopulacji pacjentów z GT2 wcześniej nieleczonych zidentyfikowano badanie (FISSION), w których bezpośrednio porównano uwzględnione dla niej interwencje. W związku z tym wyniki w zakresie SVR dla porównywanych terapii oraz wyróżnionych subpopulacji ustalono w niniejszej analizie na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których je oceniono.** Zrezygnowano tym samym z przeprowadzenia porównania opartego na pomiarze względnej efektywności terapii. Należy jednak nadmienić, że odsetki pacjentów uzyskujących SVR uwzględnione w niniejszej analizie dla ocenianych interwencji zostały wyznaczone w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających odpowiednie kryteria ustalone w analizie efektywności klinicznej (best available evidence). Co więcej, dane z badania FISSION są zbieżne ze skumulowanymi wynikami uzyskanymi z wszystkich badań dostępnych dla pacjentów z GT2 wcześniej nieleczonych.
2. **W analizie nie opracowano obliczeń dla grupy pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, przyjmując jednocześnie, że wyniki analizy uzyskane dla szerszej populacji – pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN – są reprezentatywne również dla wskazanej podgrupy chorych.** Uwzględnienie w analizie tych obliczeń miałyby znikomy wpływ na uzyskane wyniki z uwagi na niewielki udział rozważanej podgrupy chorych (około 7,2% [21]) w subpopulacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, dla której opracowano wyniki analizy.
3. **Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących SVR dla szczególnych subpopulacji pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie (tj. pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 3 lub 4/5/6, nieleczonych wcześniej z genotypem 3 i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 4/5/6),** na potrzeby opracowanych obliczeń przyjęto odpowiednie wartości odsetków pacjentów uzyskujących SVR. Rzeczywista efektywność porównywanych interwencji może być różna.
4. Dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR dla schematów leczenia SBV uwzględnionych w niniejszej analizie raportowano w zdecydowanej większości badań klinicznych po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12), podczas gdy proponowany program lekowy zaleca ocenę SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Sovaldi, w analizie utożsamiono ze sobą te punkty końcowe.
5. Poza odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR na wyniki zdrowotne w modelu mają wpływ także ryzyko rozwinięcia marskości wątroby, wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Prawdopodobieństwa tych zdarzeń określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w znakomitej większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak specyficznych danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych dla Polski stanowi zatem ograniczenie opracowanej analizy.
6. Prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych i przerwania leczenia przeciwwirusowego w analizie przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Jednocześnie należy zaznaczyć, że odpowiednie wartości w oryginalnym modelu przyjęto na podstawie badań klinicznych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej opracowanej dla rozważanego problemu.

7. Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z zastosowaną terapią przyjęto na podstawie badań RCT.
8. Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z poszczególnymi stanami zdrowia w modelu określono na podstawie polskich analiz kosztowych, w tym publikacji Kaczor 2012. Uwzględnione wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem na rok 2014. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób.

9. 

10. Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy założeniu urzędowych cen leków. Ceny dla substancji stosowanych w programach lekowych mają charakter cen maksymalnych, nie oddają zatem realnych kosztów. Ponadto ceny urzędowe nie uwzględniają potencjalnych rabatów i obniżek z tytułu porozumień dzielenia ryzyka. Niemniej jednak w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów RBV, w przypadku gdy jest ona stosowana razem z interferonem. Przed 2012 rokiem obowiązywały umowy, w ramach których producenci interferonów dostarczali RBV bezpłatnie w pakiecie z interferonami. Dane sprzedażowe NFZ sugerują, że podobne umowy obowiązują także obecnie. W schematach bez interferonów (SBV + RBV) naliczono koszty RBV zgodnie z jej urzędową ceną. W odpowiednich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono koszty poszczególnych preparatów wynikające z aktualnego komunikatu DGL NFZ, a także naliczono koszt RBV zgodnie z jego ceną urzędową we wszystkich schematach, w których jest stosowany ten lek.
11. Model wykorzystany w ocenie opłacalności SBV w warunkach polskich został już wcześniej wykorzystany do oceny opłacalności tej terapii w warunkach brytyjskich (publikacja Cure 2013). Porównanie wyników obu analiz wskazuje na bardziej korzystne wyniki otrzymane w modelu dostosowanym do warunków polskich. Różnice te wynikają głównie z odmiennej charakterystyki wejściowej pacjentów – w proponowanym programie lekowym refundacja SBV została ograniczona do pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera, a więc do osób, u których występuje znacznie większe ryzyko rozwoju marskości i innych powikłań wątrobowych. Skuteczne leczenie pacjentów z gorszym rokowaniem pozwala na uzyskanie większych efektów zdrowotnych, co widoczne jest przy porównaniu wyników niniejszej analizy z wynikami Cure 2013”.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie z PegIFN $\alpha$ +RBV lub brakiem leczenia w zależności od analizowanej populacji.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja pacjentów uwzględniona w modelu to pacjenci z HCV (genotyp 2-6): wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN; u których nie może być zastosowana terapia IFN; po niepowodzeniu leczenia IFN;
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów:

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• z nie wyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep wątroby;</li> <li>• z koinfekcją HIV z genotypem 4/5/6; ;</li> <li>• z poza wątrobową manifestacją zakażenia HCV;</li> </ul> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy: „W analizie nie opracowano obliczeń dla grupy pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, przyjmując jednocześnie, że wyniki analizy uzyskane dla szerszej populacji – pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN – są reprezentatywne również dla wskazanej podgrupy chorych. Uwzględnienie w analizie tych obliczeń miałoby znikomy wpływ na uzyskane wyniki z uwagi na niewielki udział rozważanej podgrupy chorych (około 7,2%) w subpopulacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, dla której opracowano wyniki analizy”.</p> <p>Wnioskodawca nie odniósł się do pozostałych nieuwzględnionych populacji.</p> <p>Według eksperat klinicznego [REDAKTOWANO] „(...) W praktyce klinicznej spotyka się takie manifestacje u 2-5% pacjentów. W skali kraju zastosowanie wnioskowanej technologii w genotypie nie-1 z powodu manifestacji pozawątrobowych może dotyczyć kilkudziesięciu pacjentów.”</p> <p>Należy podkreślić, że w żadnym z włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badań dla sofosbuwiru zarówno w kryteriach włączenia jak i wykluczenia nie pojawiła się subpopulacja pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.</p> <p>Dodatkowo w analizie ekonomicznej w ograniczonym stopniu uzgłędniono zapisy programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)” dotyczące ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.</p> <p><b>Dane dotyczące skuteczność klinicznej w modelu ekonomicznym dotyczą populacji ogólnej bez uwzględnienia populacji pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.</b></p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	<p>Nie uwzględniono odmiennego schematu dawkowania dla populacji z niewyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep wątroby.</p> <p>W przypadku wariantu z RSS odmiennie dawkowanie nie ma wpływu na wynik w analizie ekonomicznej.</p>
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	<p>W populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia interferonem ze względu na brak refundowanych komparatorów należałoby uwzględnić technologię opcjonalne nierefundowane Olysio/Viekirax/Exviera/Harvoni/Sovaldi.</p> <p>Dodatkowe uwagi – patrz - Rozdział 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</p>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/NIE	<p>Dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej. Ograniczenia przedstawione dla analizy klinicznej stanowią też ograniczenia dla analizy ekonomicznej (Rozdział 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy).</p> <p><b>Dodatkowo należy podkreślić że:</b></p> <p><b>1. Przedstawiono tylko jedno badanie RCT (FISSION), porównujące sofosbuwir z aktualnie refundowaną aktywną terapią (PR) w subpopulacji pacjentów z GT2/3 wcześniej nieleczonych, w dodatku nie uwzględniono wyników z badania FISSION dla genotypu 3;</b></p> <p><b>2. Brak danych klinicznych dotyczących SVR dla subpopulacji pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla terapii SR24 w populacji pacjentów u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 3;</li> <li>• dla terapii SR24 w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych z genotypem 3;</li> <li>• dla terapii SR24 w populacji pacjentów u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 4/5/6;</li> <li>• dla terapii SPR12 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 4/5/6;</li> </ul> <p><b>3. Wiele prób klinicznych było opartych na małej liczbie osób włączonych do badań (np.: Chulanov 2014 dla ramienia SR24 n=31; Quantum GT2/3 dla ramienia SR24 n=6; Neutrino dla GT 5 i 6 dla ramienia SPR12 odpowiednio 1 i 6, Lonestar-2 GT3 SPR12 n=24).</b></p> <p>Istnieją jedynie szczytkowe dane na temat skuteczności SOF w populacji pacjentów z GT 5 i 6. Zidentyfikowano tylko 2 badania (NEUTRINO, ATOMIC) dla powyższych genotypów jednakże liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była znikoma (Atomic GT6 n=5, Neutrino GT5 n=1, GT6 n=6).</p>
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasu.</p> <p>Horyzont dożywny (maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat lub do zgonu pacjenta) został przyjęty w analizie ekonomicznej dla sofosbuwiru, złożonej w NICE (ERG 2014 - Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C)</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	W analizie ekonomicznej użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Wright 2006. W raporcie ERG 2014 - Sofosbuwir for treating chronic hepatitis C przyjęto to samo źródło danych dla użyteczności.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i częściowo dostosowany do sposobu finansowania wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem modelu jest brak możliwości uwzględnienia pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby na etapie leczenia przeciwwirusowego.

Struktura modelu nieznacznie różni się od pozostałych/wcześniejszych modeli ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015; AWA Nr: AOTM-OT-4351-40/2014; AWA Nr: AOTM-OT-4351-35/2014) i NICE (m.in. NICE 2014 - Simeprevir for treating genotype 1 or 4 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C). W modelu zastąpiono stany „łagodne zwłóknienie wątroby”, „umiarkowane zwłóknienie wątroby” i „wyrównana marskość wątroby” występujące w powyższych modelach na dwa stany wejściowe pacjenci „bez marskości wątroby” i „z marskością wątroby”.

Nieuwzględniono w scenariuszu podstawowym możliwość wystąpienia reinfekcji u pacjentów którzy uzyskali SVR, jednak testowano taką możliwość w ramach analizy wrażliwości.













##### Uwagi:

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy Tabela 53 str. 76 opis populacji dla genotypu 4/5/6 najprawdopodobniej błędnie odnosi się do genotypu 3 zamaist genotypu 4.

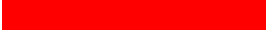
##### Ograniczenia:

1. W ramach walidacji nie wyjaśniono rozbieżności pomiędzy wynikami przedstawionymi w Raporcie ERG (korzystano z tego samego modelu) a wynikami uzyskanymi w analizie ekonomicznej w przypadku populacji pacjentów z genotypem 2 u których nie może być zastosowana terapia IFN i po niepowodzeniu terapii IFN oraz populacji pacjentów z genotypem 4,5,6. W tabeli poniżej zestawiono wyniki (QALY) przedstawione w Raporcie ERG i analizie ekonomicznej dla preparatu Sovaldi.
- 2.

Populacja	Inkrementalne QALY		Zmiana [QALY ERG/ QALY AE]
	Wartość uzyskana w raporcie ERG	Wartość uzyskana w analizie ekonomicznej - Sovaldi	

GT2, TN, unsuitable for IFN – SR12 vs brak leczenia	2,5		
GT2, TE, IFN eligible – SR12 vs brak leczenia	2,4		
GT3, TN, IFN eligible – SPR12 vs PR24	1,2		
GT3, TN, unsuitable for IFN – SR24 vs brak leczenia	2,6		
GT3, TE, unsuitable for IFN – SR24 vs brak leczenia	2,1		
GT4,5,6, TN – SPR12 vs PR48	0,9		

3. Schematy dawkowania i czas leczenia jest zgodny z zapisami CHPL, **jednak nie wyczerpują wszystkich opcji przewidzianych w CHPL**. W programie lekowym a tym samym w modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości wydłużenia terapii SPR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 3, 4, 5 i 6 oraz wydłużenia terapii SR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 2.

Według opinii  dane rejestracyjne oraz wyniki ostatnio opublikowanej pracy (Lawitz E, 2015) wskazują na brak przewagi w przypadku wydłużenia terapii SPR z 12 do 24 tygodni, natomiast jest niezbędne w terapii SR.

Należy podkreślić że o ile w populacji z genotypem 3 uwzględniono możliwość wydłużenia terapii SR z 12 tygodni do 24 tygodni, to w populacji z genotypem 2 nie uwzględniono takiej możliwości.

Analizując powyższe ograniczenie należy uwzględnić rozpowszechnienie genotypu 2 w populacji polskiej, które zgodnie z publikacją Panasiuk A 2013 wynosi 0%.


4. **W modelu ekonomicznym nie uwzględniono** możliwości przejścia ze stanu „Compensated cirrhosis with SVR” – (trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby) do stanów “Decompensated cirrhosis” i “Hepatocellular carcinoma”.

Należy podkreślić, że sugestie ERG jednoznacznie wskazują na potrzebę uwzględnienia powyższego założenia, (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, którzy uzyskali SVR, mają podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w porównaniu do osób zdrowych), w celu dostosowania modelu do naturalnego przebiegu choroby.

Dodatkowo takie same zastrzeżenie wyraził ERG w swoim raporcie dla preparatu Sovaldi, że nie uwzględniono powyższych przejść w scenariuszu podstawowym ani w ramach analizy wrażliwości.

Przejście ze stanu „Compensated cirrhosis with SVR” do stanu “Decompensated cirrhosis”/ “Hepatocellular carcinoma” zostało uwzględnione w następujących modelach ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015; AWA Nr: AOTM-OT-4351-40/2014; AWA Nr: AOTM-OT-4351-35/2014; Analiza dla preparatu Harvoni) i NICE (boceprevir, simeprevir).

W związku z powyższym przeprowadzono własne obliczenia w celu przetestowania braku założenia o możliwości przejścia ze stanu: „Compensated cirrhosis SVR” -> „Decompensated cirrhosis” przyjęto wartości prawdopodobieństw identycznie jak w modelu dla preparatu Harvoni. Obliczenia przeprowadzono w rozdziale 4.5.4.Obliczenia własne Agencji.

5. W modelu nie zróżnicowano skuteczności klinicznej (wartości SVR) w zależności czy pacjent jest w stanie „brak marskości wątroby” czy w stanie „marskość wątroby”. Zgodnie z opinią eksperta  skuteczność kliniczna jest niższa u pacjentów z marskością wątroby, dodatkowo w modelu ekonomicznym złożonym do NICE rozróżniono i zaimplementowano wartość SVR uzależnioną od stanu zwłóknienia wątroby.
6. W modelu ekonomicznym nie uwzględniono parametru: nawrót choroby, który w badaniach LoneStar2 i Ruane 2014 wyniósł odpowiednio 9% i 13% dla populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii IFN. Patrz rozdział: „Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka”.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii SR12 z PR24/PR48 i brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacja pacjentów z genotypem 2. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN		
	SR12	PR24	SR12	Brak leczenia	SR12	Brak leczenia	PR48
SVR	97%	83%	93%	0%	88%	0%	63,6%
QALY	■	13,32	■	9,52	■	9,07	11,67
<b>Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 2</b>							
Koszty leczenia p-wirusowego	■	18 558	■	0	■	0	32 632
Pozostałe koszty	■	18 097	■	72 383	■	69 991	28 933
Całkowite koszty	■	36 656	■	72 383	■	69 991	61 565
<b>Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 2</b>							
Koszty leczenia p-wirusowego	■	18 558	■	0	■	0	32 632
Pozostałe koszty	■	22 720	■	89 895	■	87 036	36 166
Całkowite koszty	■	41 278	■	89 895	■	87 036	68 799

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii SR12 w porównaniu z terapią PR24/PR48 i z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni; pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN i pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN).

Tabela 37. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii SPR12/SR24 z PR24/PR48 i brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 3. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN			Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN			
	SPR12	SR24	PR24	SR24	Brak leczenia	SPR12	SR24	Brak leczenia	PR48
<b>SVR</b>	83%	93%	65%	93%	0%	83%	79%	0%	23,5%
<b>QALY</b>			12,45		9,52			9,07	10,05
<b>Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 3</b>									
<b>Koszty leczenia p-wirusowego</b>			17 695		0			0	32 632
<b>Pozostałe koszty</b>			30 307		72 382			69 991	53 436
<b>Całkowite koszty</b>			48 002		72 382			69 991	86 068
<b>Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 3</b>									
<b>Koszty leczenia p-wirusowego</b>			17 695		0			0	32 632
<b>Pozostałe koszty</b>			37 829		89 895			87 036	66 543
<b>Całkowite koszty</b>			55 524		89 895			87 036	99 175

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu SPR12/SR24 w porównaniu z terapią PR24/48 i z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni; pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN i pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN).



**Tabela 38. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SPR12/SR24 z PR48 i brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacja pacjentów z genotypem 4, 5, 6. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN		
	SPR12	PR48	SR24	Brak leczenia	SPR12	Brak leczenia	PR48
<b>SVR</b>	97%	57%	95%	0%	71%	0%	8,7%
<b>QALY</b>		12,11		9,52		9,07	9,46
<b>Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4, 5, 6</b>							
<b>Koszty leczenia p-wirusowego</b>		32 800		0		0	32 632
<b>Pozostałe koszty</b>		34 186		72 382		69 991	62 499
<b>Całkowite koszty</b>		66 986		72 382		69 991	95 131
<b>Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4, 5, 6</b>							
<b>Koszty leczenia p-wirusowego</b>		32 809		0		0	32 632
<b>Pozostałe koszty</b>		42 621		89 895		87 036	77 778
<b>Całkowite koszty</b>		75 429		89 895		87 036	110 410

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu SPR12/SR24 w porównaniu z terapią PR48 i z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni; pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN i pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN).

**Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii SR12 z PR24/PR48 i z brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacja pacjentów z genotypem 2. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN	
	SR12 Vs PR24	SR12 Vs Brak leczenia	SR12 Vs Brak leczenia	SR12 Vs PR48
Inkrementalne QALY				
<b>Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 2</b>				
Inkrementalne koszty				
Prawdopodobieństwo opłacalności	0,1% ( )	100% ( )	100% ( )	Okolo 35% ( )
<b>ICUR</b>	<b>259 956 ( )</b>	<b>33 184 ( )</b>	<b>40 636 ( )</b>	<b>148 528 ( )</b>
<b>Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 2</b>				
Inkrementalne koszty				
Prawdopodobieństwo opłacalności	0,1% ( )	100% ( )	100% ( )	Okolo 35% ( )
<b>ICUR</b>	<b>256 895 ( )</b>	<b>29 839 ( )</b>	<b>37 039 ( )</b>	<b>145 351 ( )</b>

Wartości prawdopodobieństwa dla porównania SR12 Vs PR48 są podane w przybliżeniu ze względu na konieczność odczytania wyników z wykresu;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 2 w porównaniu z PR24 wynosi 259 956 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 2 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 33 184 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 2 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 40 636 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 148 528 ( );

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentów) wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 2 w porównaniu z PR24 wynosi 256 895 (103 219) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 2 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 29 839 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 2 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 37 039 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 145 351 ( );

**Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii SR12 z PR24/PR48 i z brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacja pacjentów z genotypem 3. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN			
	SPR12 Vs PR24	SR24 Vs PR24	SR24 Vs Brak leczenia	SPR12 Vs Brak leczenia	SR24 vs Brak leczenia	SPR12 Vs PR48	SR24 vs PR48
Inkrementalne QALY							
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 3							
Inkrementalne koszty							
Prawdopodobieństwo opłacalności	7,6% ( )	0% ( )	99,7% ( )	100% ( )	62,5% ( )	Okolo 98% ( )	Okolo 20% ( )
<b>ICUR</b>	<b>201 968 ( )</b>	<b>276 389 ( )</b>	<b>80 768 ( )</b>	<b>40 669 ( )</b>	<b>109 211 ( )</b>	<b>50 528 ( )</b>	<b>149 671 ( )</b>
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 3							
Inkrementalne koszty							
Prawdopodobieństwo opłacalności	7,8% ( )	0% ( )	99,7% ( )	100% ( )	69,4% ( )	100% ( )	Okolo 20% ( )
<b>ICUR</b>	<b>198 750 ( )</b>	<b>273 119 ( )</b>	<b>77 404 ( )</b>	<b>37 050 ( )</b>	<b>105 586 ( )</b>	<b>47 058 ( )</b>	<b>146 204 ( )</b>

Wartości prawdopodobieństwa dla porównania SPR12/SR24 Vs PR48 są podane w przybliżeniu ze względu na konieczność odczytania wyniku z wykresu;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z PR24 wynosi 201 968 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 40 669 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 50 528 ( ) PLN/QALY;;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z PR24 wynosi 276 389 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 80 768 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 109 211 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 149 671 ( ) PLN/QALY;;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z PR24 wynosi 198 750 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 37 050 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 47 058 ( ) PLN/QALY;;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z PR24 wynosi 273 119 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 77 404 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 3 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 105 586 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 146 204 ( ) PLN/QALY;;

**Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii SR12 z PR48 i z brakiem leczenia w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 4, 5, 6. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.**

Parametr	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN	
	SPR12 Vs PR48	SR24 Vs Brak leczenia	SPR12 Vs Brak leczenia	SPR12 Vs PR48
Inkrementalne QALY				
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4, 5, 6				
Inkrementalne koszty				
Prawdopodobieństwo opłacalności	96,8% ( )	99,4% ( )	100% (100%)	Okolo 100%
<b>ICUR</b>	<b>80 136 ( )</b>	<b>78 664 ( )</b>	<b>55 998 ( )</b>	<b>54 691 ( )</b>
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4, 5, 6				
Inkrementalne koszty				
Prawdopodobieństwo opłacalności	98,1% ( )	99,9% ( )	100% ( )	Okolo 100%
<b>ICUR</b>	<b>76 966 ( )</b>	<b>75 300 ( )</b>	<b>52 372 ( )</b>	<b>51 204 ( )</b>

Wartości prawdopodobieństwa dla porównania SPR12 Vs PR48 są podane w przybliżeniu ze względu na konieczność odczytania wyników z wykresu;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z PR48 wynosi 80 136 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 55 998 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 54 691 ( ) PLN/QALY;
- 

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy NFZ wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24 w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 78 664 ( ) PLN/QALY.

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z PR48 wynosi 76 966 ( ) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 52 372 ( ) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 51 204 ( ) PLN/QALY;

W analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24 w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 75 300 ( ) PLN/QALY.

## 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Sovaldi (28 tabl. powł. a 400 mg sofosbuwiru) EAN: 5391507140975 przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN/opakowanie.

**Tabela 42. Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY.** Wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN				Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN					
	SR12 vs PR 24	SR12 vs PR 48	SPR12 vs PR24	SR24 vs PR 24	SR12 vs -	SR24 vs -	SR12 vs -	SPR12 vs -	SR24 vs -	SPR12 vs PR48	SR24 vs PR48	SR12 vs PR48
2	29 949 ( [redacted] )	-	-	-	167 621 ( [redacted] )	-	142 985 ( [redacted] )	-	-	-	-	48 990 ( [redacted] )
3	-	-	36 676 ( [redacted] )	26 990 ( [redacted] )	-	82 527 ( [redacted] )	-	144 168 ( [redacted] )	63 000 ( [redacted] )	111 689 ( [redacted] )	47 888 ( [redacted] )	-
4, 5, 6	-	79 659 ( [redacted] )	-	-	-	84 444 ( [redacted] )	-	112 457 ( [redacted] )	-	54 691 ( [redacted] )	-	-

„-” – brak leczenia;

**Tabela 43. Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY.** Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN				Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN					
	SR12 vs PR 24	SR12 vs PR 48	SPR12 vs PR24	SR24 vs PR 24	SR12 vs -	SR24 vs -	SR12 vs -	SPR12 vs -	SR24 vs -	SPR12 vs PR48	SR24 vs PR48	SR12 vs PR48
2	30 563 ( [redacted] )	-	-	-	171 865 ( [redacted] )	-	146 858 ( [redacted] )	-	-	-	-	49 979 ( [redacted] )
3	-	-	37 509 ( [redacted] )	27 637 ( [redacted] )	-	84 653 ( [redacted] )	-	148 120 ( [redacted] )	64 748 ( [redacted] )	114 395 ( [redacted] )	49 053 ( [redacted] )	-
4, 5, 6	-	81 399 ( [redacted] )	-	-	-	86 618 ( [redacted] )	-	115 563 ( [redacted] )	-	51 204 ( [redacted] )	-	-

\*Błędnie policzona cena progowa w populacji - pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 3, perspektywa NFZ, porównanie SR24 vs brak leczenia; „-” – brak leczenia;

Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi liczona w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny w następujących subpopulacjach: pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 (tylko porównanie sofosbuwiru z terapią PR48); pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN z genotypem 2, 3, 4, 5, 6; pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 2, 3, 4, 5, 6 (porównanie z brakiem leczenia oraz terapią SPR12/SR24 z PR48) w pozostałych subpopulacjach cena progowa produktu leczniczego Sovaldi jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

**Tabela 44. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...).** Wyniki przedstawiono bez RSS, natomiast w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
2	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
3	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
4, 5, 6	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)

<sup>a</sup> - na podstawie porównania do SR24 vs PR24; <sup>b</sup> - na podstawie porównania SPR12 vs PR24; <sup>c</sup> - na podstawie porównania do SR24 vs brak leczenia; <sup>d</sup> - na podstawie porównania SPR12 vs brak leczenia;

W Tabeli 46. przedstawiono cenę progową preparatu Sovaldi, przy której współczynnik CUR dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla komparatorów.

**Cena progowa produktu leczniczego Sovaldi 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(...) dla powyższych subpopulacji jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.**

Należy podkreślić że w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN nie ma aktualnie refundowanego komparatora związku z powyższym nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust 3. (Patrz Rozdział 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy).

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ i perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.**

Populacja	Zmieniony parametr	Zmiana wniosku
<b>Genotyp 2</b>		
pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN – porównanie SR12 z PR24	Scenariusz 1a, 5, 7b	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
pacjenci wcześniej nieleczeni, z przeciwwskazaniami do IFN – porównanie SR12 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b, 10b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
pacjenci po niepowodzeniu leczenia INF – porównanie SR12 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
<b>Genotyp 3</b>		
pacjenci wcześniej nieleczeni, z przeciwwskazaniami do IFN – porównanie SR24 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN – porównanie SR24 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą*
pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN – porównanie SPR12 z PR48	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN – porównanie SR24 z PR24	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą*
<b>Genotyp 4, 5, 6</b>		
pacjenci wcześniej nieleczeni, z przeciwwskazaniami do IFN – porównanie SR24 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
	Scenariusz 10b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą*
pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN – porównanie SPR12 z terapią objawową/ brakiem leczenia	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą*
pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN – porównanie SPR12 z PR48	Scenariusz 1b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą

\* wynik tylko z perspektywy wspólnej;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) SR12, SPR12, SR24 w porównaniu z terapią objawową/PR48 staje się interwencją dominującą (tańszą i skuteczniejszą):

- stopy dyskontowe (scenariusz 1b - 5% koszty, 5% efekty zdrowotne) – dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2-6, z przeciwwskazaniami do IFN oraz subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia INF z genotypem 2-6;
- koszty stanów zdrowia (scenariusz 10b – wartości na podstawie publikacji Orlewska 2003) - dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, 4, 5, 6, z przeciwwskazaniami do IFN;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) SR12 w porównaniu z terapią PR24 staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 1b - 0% koszty, 0% efekty zdrowotne) – dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, u których może być zastosowana terapia IFN;
- ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów z SVR (scenariusz 5 - wartość 1% na podstawie publikacji Ng 2011) – dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, u których może być zastosowana terapia IFN;
- koszt opakowania preparatu Sovaldi przy uwzględnieniu RSS (scenariusz 7b – maksymalny koszt preparatu Sovaldi) – dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, u których może być zastosowana terapia IFN;



W analizie wrażliwości w przypadku uwzględnienia RSS terapia preparatem Sovaldi jest opłacalna (bądź dominuje względem komparatora) w każdej populacji pacjentów, za wyjątkiem pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, u których może być zastosowana terapia IFN.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ograniczone do prawdopodobieństwa uzyskania opłacalności) zostały przedstawione w rozdziale „4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy” w tabelach 39-41.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej (NFZ+ pacjent), testując następujące założenia:

**Wariant jednokierunkowej analizy wrażliwości zakładający możliwość przejścia między stanami: „Compensated cirrhosis with SVR” a “Decompensated cirrhosis”/“Hepatocellular carcinoma”.** Wyniki z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Populacja	Scenariusz podstawowy			Analiza wrażliwości			Zmiana [ICUR AW/ ICUR SP]
	Inkrementalne QALY	Inkrementalne koszty	ICUR	Inkrementalne QALY	Inkrementalne koszty	ICUR [PLN/QALY]	
GT2, TN, unsuitable for IFN – SR12 vs brak leczenia	4,27			3,87			137%
GT2, TN, IFN eligible – SPR12 vs PR24	0,68			0,10			791%
GT2, TE, IFN eligible – SR12 vs PR48	1,06			0,72			164%
GT2, TE, unsuitable for IFN – SR12 vs brak leczenia	3,66			3,32			130%
GT3, TN, IFN eligible – SR24 vs PR24	1,34			0,94			154%
GT3, TN, IFN eligible – SPR12 vs PR24	0,88			0,52			182%
GT3, TN, unsuitable for IFN – SR24 vs brak leczenia	4,27			3,87			130%
GT3, TE, IFN eligible – SR24 vs PR48	2,27			1,97			132%
GT3, TE, IFN eligible – SPR12 vs PR48	2,44			2,12			147%
GT3, TE, unsuitable for IFN - SR24 vs brak leczenia	3,26			2,96			122%
GT3, TE, unsuitable for IFN – SPR12 vs brak leczenia	3,43			3,11			129%
GT4,5,6, TN – SPR12 vs PR48	1,87			1,45			149%
GT4 unsuitable for IFN SR24 vs brak leczenia	4,36			3,96			132%
GT4 TE – SPR12 vs brak leczenia	2,91			2,64			121%
GT4 TE – SPR12 vs PR48	2,52			2,25			132%

W wyniku przyjęcia założenia o **możliwość przejścia między stanami: „Compensated cirrhosis with SVR” a “Decompensated cirrhosis”/“Hepatocellular carcinoma”**, doszło do zmiany wnioskowania, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) terapia sofosbuwirem staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita) w przypadku porównania z:

- terapią PR24, u pacjentów nieleczonych wcześniej z GT2, kwalifikujących się do terapii IFN;
- terapią PR24 u pacjentów nieleczonych wcześniej z GT3, kwalifikujących się do terapii IFN;

W pozostałych przypadkach nie doszło do zmiany wnioskowania, jednak nastąpił wzrost wartości ICUR od 21% do 64% w porównaniu do wartości w scenariuszu podstawowym.

W związku z wejściem na WLR od 1 maja 2015 terapii skojarzonej symeprewir + RBV+ interferon pegylowany u pacjentów z genotypem 1 i 4, w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku Sovaldi nie jest wyższy niż koszt stosowana technologii alternatywnej (symepreviru), przy uwzględnieniu jedynie kosztu substancji czynnej i długości trwania terapii zgodnie ze schematami zawartymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

**Tabela. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...).**

Porównane schematy	Genotyp 4 HCV
SPR12 vs SIM 12 tyg +PR12 tyg	
SPR12 vs SIM 12 tyg +PR24 tyg	

Cena Symeprewiru z Obwieszczenia MZ. Długość terapii ustalono w oparciu 100% compliance i 100% czasu leczenia.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sofosbuwiru (Sovaldi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.”

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 2-6 oraz ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$ . wg skali Scheuera.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby opakowań peginterferonu  $\alpha$  zrefundowanych w kolejnych latach oraz przeciętnych długości kursów terapii przeciwwirusowej wyznaczonych na podstawie danych o przerywaniu terapii z badań klinicznych i zapisów obowiązującego programu lekowego.

Zestawienie przyjętych w analizie parametrów dotyczących szacowania populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Charakterystyka pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C w scenariuszu podstawowym

Parametr	Wartość
Genotypy wirusa	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%
Struktura zwłóknienia (METAVIR)	Pacjenci nieleczeni: F2: 52% F3: 27% F4: 21% Pacjenci leczeni: F2: 46% F3: 32% F4: 22%
Linia terapii	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 27% Pacjenci nieleczeni - 73%
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do IFN	3,8%

#### Udziały

W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię sofosbuwirem.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, u pacjentów z genotypem 3 HCV wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, u których można zastosować IFN, mogą być stosowane dwa schematy z SBV: SR24 i SPR12. Ze względu na zbliżoną skuteczność tych schematów w analizie założono dla nich równe udziały (50%) w rozważanej populacji chorych.

Tabela 47. Rozpowszechnienie docelowej wśród pacjentów z genotypem 2/3

Schemat	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po niepowodzeniu u leczenia	Pacjenci, u których nie można zastosować terapii IFN	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po niepowodzeniu u leczenia	Pacjenci, u których nie można zastosować terapii IFN
PegIFN $\alpha$ + RBV	100%	100%	0%	0%	0%	0%
SBV + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	0%	0%	0% / 50% <sup>a</sup>	0% / 50% <sup>a</sup>	0%
SBV + RBV	0%	0%	0%	100% / 50% <sup>a</sup>	100% / 50% <sup>a</sup>	100%
Razem	100%	100%	0%	100%	100%	100%

a) odpowiednio dla genotypu 2 i genotypu 3

Tabela 48. Rozpowszechnienie SBV w populacji docelowej wśród pacjentów z genotypem 4/5/6

Schemat	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po niepowodzeniu u leczenia	Pacjenci, u których nie można zastosować terapii IFN	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po niepowodzeniu u leczenia	Pacjenci, u których nie można zastosować terapii IFN
PegIFN $\alpha$ + RBV	100%	100%	0%	0%	0%	0%
SBV + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	0%	0%	100%	100%	0%
SBV + RBV	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Razem	100%	100%	0%	100%	100%	100%

## Perspektywa

Płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia)

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od 1 lipca 2015 r. do 2020 roku).

## Kluczowe założenia

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji, w której preparat Sovaldi nie jest refundowany a terapią stosowaną u pacjentów z genotypem 2-6 ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$ . wg skali Scheuera, u których może być zastosowana terapia interferonowa, stosowana jest terapia dwulekowa PegIFN $\alpha$ +RBV.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Sovaldi (sofosbuvir) w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuvirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)”. Kryteria kwalifikacji uwzględnione w projekcie tego programu dopuszczają zastosowanie Sovaldi poza populacją pacjentów aktualnie kwalifikujących się do leczenia w programie lekowym WZW C:

- u pacjentów z przeciwwskazaniami (w tym u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby), lub nietolerancją interferonów, gdyż wszystkie finansowane obecnie schematy terapeutyczne obejmują stosowanie tych leków,
- u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Dodatkowe założenia:

- W analizie przyjęto założenie, że preparat Sovaldi będzie refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Sovaldi obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

## Komentarz analityków Agencji:

W ramach aktualnie finansowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, refundacją objęto terapię skojarzoną symeprewir + RBV stosowaną u pacjentów z genotypem 1 i 4. Zmiany w programie lekowym wprowadzone zostały po dacie złożenia wniosku.

## Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego:

- koszty leków przeciwwirusowych;
  - preparat Sovaldi (sofosbuvir)
  - pegylowany interferon alfa;
  - rybawiryna
- koszty monitorowania i diagnostyki;

Cenę preparatu Sovaldi uzyskano od Wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C określono na podstawie wykazu leków refundowanych z dn. 20 lutego 2015 r. Dodatkowo w tabeli przedstawiono koszty leków przeciwwirusowych zgodnie z komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii od stycznia do listopada 2014 roku.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów, natomiast przypadku schematów nie zawierających interferonu, tj. SBV + RBV, w analizie uwzględniono koszty RBV zgodnie z jej ceną urzędową. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ceny urzędowe preparatów RBV niezależnie od zastosowanego schematu

Tabela 49. Koszty tygodniowej terapii lekami przeciwwirusowymi

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Wykaz leków refundowanych (analiza podstawowa)	Komunikat DGL NFZ
Sofosbuwir (bez RSS)	400 mg / dzień		
Sofosbuwir (z RSS)			
Peginterferonum alfa-2a	172,6 µg / tydzień	1. rok: 779,66 zł 2. rok: 783,83 zł 3. rok: 787,71 zł 4. rok: 791,32 zł 5. rok: 794,70 zł	1. rok: 726,32 zł 2. rok: 729,82 zł 3. rok: 733,06 zł 4. rok: 736,09 zł 5. rok: 738,93 zł
Peginterferonum alfa-2b	102,2 µg / tydzień		
Ribavirinum (analiza podstawowa)	1200 mg / dzień	uwzględnione w kosztach IFN; 496,84 zł w schematach bez IFN	uwzględnione w kosztach IFN; 0,65 zł w schematach bez IFN
Ribavirinum (wariant analizy wrażliwości)		496,84 zł niezależnie od kosztów IFN	0,65 zł niezależnie od kosztów IFN

**Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

- „Oszacowanie liczebności populacji spełniającej warunki kwalifikacji do programu leczenia WZW C przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby osób zakwalifikowanych do leczenia WZW C w latach 2008-2014. Zależności opisujące epidemiologię WZW C i przebieg choroby, które są kluczowe przy wyznaczeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii w ramach programu (ze zdiagnozowanym WZW C, z pozytywnym oznaczeniem HCV RNA i ze zwłóknieniem wątroby), wydają się wskazywać, że oczekiwana liczba pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapii WZW C może być w najbliższym okresie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili te warunki w latach 2008-2014 (stabilna wykrywalność HCV, stosunkowo powolny przebieg choroby). Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie, w szczególności jeżeli wprowadzone zostaną odpowiednie programy przesiewowe mające na celu zidentyfikowanie osób zakażonych HCV. „
- „Oszacowanie liczby średniej długości terapii PegIFNα2a w populacji docelowej przeprowadzone zostało na podstawie danych o zużyciu interferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW C oraz WZW B. Oszacowania zużycia PegIFNα2a przez pacjentów z przewlekłym WZW C dokonano na podstawie danych z rejestru SMPT za lata 2006-2011. Oszacowania te mogą być niedokładne ze względu na różnice w trendach zużycia PegIFNα w kolejnych latach. Brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru.”
- „Liczbę kursów poszczególnych terapii przeciwwirusowych oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii PegIFNα, ze względu na konstrukcję obowiązującego programu lekowego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi α oraz naturalnym α.”
- „Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN określono na podstawie odnalezionych zagranicznych badań. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających oszacować ten parametr. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN zostali oszacowani jako odsetek pacjentów rozpoczynających terapię w ramach pierwszej linii leczenia. Nie uwzględniono zatem osób, które zostały zdiagnozowane w latach wcześniejszych, jednak nie rozpoczęły terapii ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. Przyjęta liczba pacjentów może być również zaniżona jako, że w badaniach nie raportowano liczby pacjentów z nietolerancją lub działaniami niepożądanymi po terapii PegIFNα. Z drugiej strony, w odnalezionych badaniach raportowano łączne odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia PegIFNα lub RBV. Stąd, przyjęta wartość może być zawyżona.”
- „Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie.”
- „Nie uwzględniono w analizie kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów powikłań WZW C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią z zastosowaniem SBV a pozostałymi schematami ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet. Potencjalne różnice w wymienionych kategoriach kosztowych między porównanymi scenariuszami wynikać będą ze zmniejszonej częstości ciężkich powikłań wątrobowych oraz działań niepożądanych przy zastosowaniu schematów z Sovaldi w miejsce

dotychczas stosowanych schematów terapeutycznych. Pominięcie tych kosztów w analizie prowadzi do niedoszacowania dodatkowych oszczędności, jakie mogą wynikać z wprowadzenia terapii SBV.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby opakowań peginterferonu $\alpha$ zrefundowanych w kolejnych latach oraz przeciętnych długości kursów terapii przeciwwirusowej wyznaczonych na podstawie danych o przerywaniu terapii z badań klinicznych i zapisów obowiązujących programów lekowych.  Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od 1 lipca 2015 r. do 2020 roku).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię sofosbuwirem.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Patrz rozdział „Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej Wnioskodawcy”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Preparat Sovaldi nie jest obecnie finansowany
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie przyjęto utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu Sovaldi
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżające wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.

### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. W analizie Wnioskodawcy nieprawidłowo oszacowano **populację pacjentów oczekujących na leczenie** czyli pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do terapii z powodu przeciwwskazań do zastosowania interferonów, nietolerancji po zastosowaniu interferonów a także pacjentów, dla których terapia interferonowa okazała się nieskuteczna. Istotność oszacowania powyższej populacji związana jest z faktem corocznej kumulacji tych pacjentów w scenariuszu aktualnym, ze względu na brak obecnie refundowanych bezinterferonowych opcji terapeutycznych. W sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Sovaldi, skumulowana populacja pacjentów oczekujących na leczenie, włączona zostanie do terapii wnioskowanym preparatem w pierwszym roku refundacji.  
 Zidentyfikowano następujące nieprawidłowości:

- W populacji **pacjentów, dla których leczenie interferonami okazało się nieskuteczne**, nie uwzględniono pacjentów, których leczono przed 1 lipca 2014 roku (tj. wcześniej niż rok przed rozpoczęciem 1. roku analizy). W opinii Agencji takie założenie jest nieprawidłowe, gdyż nie uwzględnia pacjentów leczonych nieskutecznie w latach poprzednich, a których wartość jest corocznie kumulowana ze względu na wyczerpanie innych opcji terapeutycznych. Przyjmując liczebność pacjentów rozpoczynających terapię pegIFN w scenariuszu istniejącym, która zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy ma wartość 289 w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy, a także założenia o skuteczności interferonów pegylowanych w populacji pacjentów nieleczonych (64,5% dla genotypu 3 oraz 56,8% dla genotypów 4-6), oszacowano, że każdego roku dla około 111 pacjentów terapia pegIFN okazuje się nieskuteczna i wartość ta ulega corocznej kumulacji począwszy od roku 2008. Jako ograniczenie powyższego oszacowania należy uznać nieuwzględnienie śmiertelności pacjentów a także możliwości reterapii pegIFN.
- W analizie Wnioskodawcy nie wyodrębniono populacji pacjentów z genotypem 2 - 6 z **nietolerancją lub działaniami niepożądanymi po zastosowaniu pegIFN**, którzy zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikowani są do leczenia terapią SBV + RBV. W przekazanym Agencji stanowisku eksperckim, [REDAKTOWANE], stwierdził, że „nietolerancja interferonu pegylowanego dotyczy około 40-60% pacjentów, jeżeli za nietolerancję uznamy wszelkiego rodzaju działania niepożądane o istotnym nasileniu. Rzeczywiście w praktyce klinicznej u znacznego odsetka pacjentów obserwuje się działania niepożądane, natomiast konieczność przerwania terapii dotyczy około 10-15% chorych”.
- Wątpliwości Agencji budzi ponadto przyjęcie w analizie podstawowej odsetka **pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej** na poziomie 3,8% wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, podczas gdy w opinii ekspertów wartość ta sięga do 20%. Zasadne wydaje się przyjęcie wartości przedstawionej w analizie wrażliwości (17,3% - wariant maksymalny analizy) jako wariantu zbliżonego do wartości rzeczywistych. Oszacowanie Wnioskodawcy nie uwzględnia również zjawiska kumulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do pegIFN z lat poprzedzających horyzont czasowy analizy.

2. W analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono populacji świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, która zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, nie podlega ograniczeniu ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. [REDAKTOWANE], oszacowała odsetek chorych z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV jako 10-15%, co stanowiłoby według eksperta, ok. 50 osób zakwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego, natomiast według [REDAKTOWANE] „manifestacje pozawątrobowe mogą występować nawet u 30-40% pacjentów, przy czym najczęściej nie są one jawne klinicznie i pozostają zdiagnozowane na poziomie laboratoryjnym. W praktyce klinicznej spotyka się takie manifestacje u 2-5% pacjentów. W skali kraju zastosowanie wnioskowanej technologii w genotypie nie-1 z powodu manifestacji pozawątrobowych może dotyczyć kilkudziesięciu pacjentów.”

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 51. Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu istniejącym i nowym w kolejnych latach analizy

Populacja	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Scenariusz istniejący</b>					
<b>Razem</b>	289	287	286	285	283
<b>Genotyp 2</b>					
I linia leczenia	0	0	0	0	0
Kolejne linie leczenia	0	0	0	0	0
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
<b>Genotyp 3</b>					
I linia leczenia	184	183	182	181	180
Kolejne linie leczenia	0	0	0	0	0
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
<b>Genotyp 4/5/6</b>					
I linia leczenia	105	104	104	103	103
Kolejne linie leczenia	0	0	0	0	0
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy</b>					
<b>Populacja</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
<b>Razem</b>	366	289	290	291	293



Genotyp 2					
I linia leczenia	0	0	0	0	0
Kolejne linie leczenia	0	0	0	0	0
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
Genotyp 3					
I linia leczenia	184	183	182	181	180
Kolejne linie leczenia	49	1	3	4	6
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
Genotyp 4/5/6					
I linia leczenia	105	104	104	103	103
Kolejne linie leczenia	28	0	1	3	4
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0

**Uwaga Analityków AOTM:**

W powyższej tabeli, w scenariuszu nowym, nie uwzględniono pacjentów z przeciwwskazaniami to do terapii interferonami (według oszacowań Wnioskodawcy jest to ok. 8 pacjentów rocznie dla genotypów 3-6).

**Tabela 52. Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich**

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich
[REDACTED]	„250 osób ze wskazaniem do terapii podanym na początku formularza, 70 nowych przypadków w ciągu roku (oszacowanie własne). 100 osób, u których technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją (oszacowanie własne).”
[REDACTED]	„W Polsce genotypy 2 HCV występują sporadycznie, natomiast 5 i 6 w zasadzie nie są wykrywane. W konsekwencji w ramach omawianego wniosku będą mogli być leczeni pacjenci z genotypami 3 lub 4 HCV. Szacuje się, że jest ich w populacji osób zakażonych około 20%. W efekcie należy przyjąć, iż liczba pacjentów kwalifikowanych do tej terapii nie może przekraczać kilkuset, a uwzględniając fakt, iż prawdopodobnie w programie lekowym możliwość terapii ograniczy się do pacjentów z zaawansowanymi włóknieniem lub nietolerancją interferonu, to w moim przekonaniu nie przekroczy 200 chorych.”
[REDACTED]	„[...] można przyjąć szacunkowo, że populację pacjentów, u których można zastosować daną technologię, stanowi około 2 000 osób, plus corocznie pojawia się około 300 osób z nowo rozpoznany zakażeniem genotypem nie-1. [...]”

W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji preparatu Sovaldi oraz dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją wnioskowanego preparatu w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)”.

Wariant, w którym zwiększono odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami (17,3%) stanowi maksymalny wariant analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i bez. W wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS przyjęto koszt RBV naliczany osobno, zaś w przypadku braku uwzględnienia RSS, przyjęto strukturę zwłóknienia wątroby na poziomie: dla pacjentów nieleczonych F2: 64%, F3: 27%, F4: 10%, pacjentów uprzednio leczonych F2: 64%, F3: 27%, F4: 10%.

**Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz istniejący**

Kategoria kosztów		Wydatki NFZ w scenariuszu istniejącym				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	Koszty leków łącznie w tym:	4,8 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł
	PegIFN	4,8 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł	7,0 mln zł
	SBV	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł
	RBV*	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł

<b>Koszty diagnostyki</b>	0,4 mln zł	0,6 mln zł	0,6 mln zł	0,6 mln zł	0,6 mln zł
<b>Koszty całkowite</b>	<b>5,3 mln zł</b>	<b>7,6 mln zł</b>	<b>7,6 mln zł</b>	<b>7,6 mln zł</b>	<b>7,6 mln zł</b>

\* Koszty RBV w terapii skojarzonej z SBV

W scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet, preparat Sovaldi (sofosbuwir) nie jest finansowany w ramach programu lekowego a prognozowane wydatki związane ze stosowaniem wnioskowanych technologii wynoszą 0 zł.

Prognozowane koszty całkowite płatnika publicznego w ramach istniejącego programu lekowego w scenariuszu istniejącym wyniosą: od 5,3 do 7,6 mln zł

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego zakładającego objęcie refundacją preparatu Sovaldi w ramach uzgodnionego programu lekowego.

**Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz nowy bez RSS (z RSS)**

Kategoria kosztów		Wydatki NFZ w scenariuszu nowy				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	<b>Koszty leków łącznie w tym:</b>					
	PegIFN	3,1 mln zł	3,5 mln zł	3,4 mln zł	3,5 mln zł	3,5 mln zł
	SBV					
	RBV*	0,7 mln zł	0,7 mln zł	0,7 mln zł	0,7 mln zł	0,7 mln zł
	Koszty diagnostyki	0,3 mln zł	0,3 mln zł	0,3 mln zł	0,3 mln zł	0,3 mln zł
	<b>Koszty całkowite</b>					

\* Koszty RBV w terapii skojarzonej z SBV

W scenariuszu nowym, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)” wyniosą od około [redacted] (22,7 mln zł z RSS) w pierwszym roku analizie i spadną do około [redacted] z RSS) w kolejnych latach analizie. Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około [redacted] z RSS) w pierwszym roku analizie i spadną do około [redacted] zł z RSS) w kolejnych latach.

**Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)**

Kategoria kosztów		koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	<b>Koszty leków łącznie w tym:</b>					
	PegIFN	-1,8 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł
	SBV					
	RBV*	0,7 mln zł	0,7 mln zł	0,7 mln zł	0,7 mln zł	(0,7 mln zł)
	Koszty diagnostyki	-0,1 mln zł	-0,3 mln zł	-0,3 mln zł	-0,3 mln zł	-0,3 mln zł
	<b>Koszty całkowite</b>					

Wariant minimalny	Koszty leków łącznie w tym:					
	PegIFN	-1,8 mln zł (-3,9 mln zł)	-3,3 mln zł (-6,5 mln zł)	-3,3 mln zł (-6,5 mln zł)	-3,3 mln zł (-6,5 mln zł)	-3,3 mln zł (-6,5 mln zł)
	SBV					
	RBV*	0,7 mln zł (1,9 mln zł)	0,7 mln zł (1,7 mln zł)	0,6 mln zł (1,6 mln zł)	0,6 mln zł (1,7 mln zł)	0,6 mln zł (1,7 mln zł)
	Koszty diagnostyki	(-0,1 mln zł)	(-0,3 mln zł)	(-0,3 mln zł)	(-0,3 mln zł)	(-0,3 mln zł)
	Koszty całkowite					
Wariant maksymalny	Koszty leków łącznie w tym:					
	PegIFN	-1,8 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł	-3,5 mln zł
	SBV					
	RBV*	1,1 mln zł (1,1 mln zł)	1,1 mln zł (1,1 mln zł)	1,1 mln zł (1,0 mln zł)	1,1 mln zł (1,1 mln zł)	1,1 mln zł (1,1 mln zł)
	Koszty diagnostyki	(-0,1 mln zł)	(-0,2 mln zł)	(-0,2 mln zł)	(-0,2 mln zł)	(-0,2 mln zł)
	Koszty całkowite					

\* Koszty RBV w terapii skojarzonej z SBV

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją produktu Sovaldi ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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

### 5.3.2. Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości Wnioskodawcy a także inkrementalne wydatki płatnika publicznego

Tabela 56. Parametry i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez RSS (z RSS)

Parametr	Wartość parametru w kolejnych latach	Inkrementalne całkowite wydatki płatnika [mln zł]				
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Odsetek pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 29,4%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 24,8%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Struktura zwłóknienia wątroby	TN: F2: 64%, F3: 27%, F4: 10% TE: F2: 64%, F3: 27%, F4: 10%	Minimalny wariant analizy bez RSS				
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia	Odsetek 17,3%	Maksymalny wariant analizy bez RSS (z RSS)				

<b>interferonami</b>					
<b>Koszty leków</b>	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	■	■	■	■
<b>Koszt RBV</b>	Koszt RBV naliczany osobno	Minimalny wariant analizy z RSS			

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i bez, ma zmiana wartości odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami. W wariancie tym ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych o ■ w przypadku uwzględnienia RSS oraz o około ■ w przypadku braku uwzględnienia RSS. Ponadto na wyniki analizy, w opcji z RSS, ma wpływ założenie dotyczące sposobu naliczania kosztów RBV. W przypadku dodatkowego naliczania kosztów RBV wydatki inkrementalne zmniejszają się o około ■.

### 5.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę odsetki nawrotów HVC w populacji pacjentów uprzednio leczonych z GT3 po terapii lekiem Sovaldi (patrz uwagi do analizy klinicznej) można rozważyć zastosowanie RSS polegającego na zwrocie kosztów terapii w ww. populacji.



## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego


Uwagi AOTMiT do projektu programu lekowego:

- W projekcie uzgodnionego programu lekowego, w kryteriach włączenia do leczenia sofosbuwirem w terapii dwulekowej w skojarzeniu z rybawiryną, brak jest zapisu wskazującego na kwalifikację pacjentów z nietolerancją lub działaniami niepożądanymi po zastosowaniu interferonu pegylowanego. Powyższy zapis znajduje się w kolumnie „Schemat dawkowania leków w programie” w podpunkcie 3b pkt. 1.4.
- W aktualnym programie lekowym w kryteriach włączenia brak jest zapisu dotyczących pacjentów z genotypem 5 i 6. Ponadto brak jest także dawkowania dla pacjentów z wyżej wymienionymi genotypami. Jednocześnie ww. kryteria wyłączenia z programu nie wykluczają wspomnianych pacjentów.

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii.

Tabela 57. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ekspertów

<b>Ekspert</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego</b>
■	„ [...] Należałoby jednakże umożliwić zastosowanie tej technologii u chorych z przewlekłym WZW typu C niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia, aby dążyć do eradykacji zakażenia w populacji polskiej. Niezbędne wydaje się ponadto zniesienie zapisu o konieczności wykonania biopsji wątroby. W dobie dynamicznego rozwoju metod nieinwazyjnych utrzymywanie tego wymogu jest anachroniczne i niezgodne z aktualnymi rekomendacjami towarzystw naukowych. Niezrozumiała jest ponadto „segregacja” pacjentów, u których biopsja jest konieczna, w zależności od genotypu wirusa HCV. Procesy prowadzące do rozwoju włóknienia wątroby są jednakowe u wszystkich chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i w żaden sposób nie zależą od genotypu HCV. Takie rozróżnienie, w którym część pacjentów może być poddana diagnostyce nieinwazyjnej, a pozostali muszą mieć wykonaną biopsję jest sprzeczne z wiedzą medyczną, zdrowym rozsądkiem, a nawet sprawiedliwością społeczną.

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
	<p>Zbędną uciążliwością wydaje się być ponadto wymóg uzyskania zgody konsultanta wojewódzkiego na odstąpienie od biopsji wątroby. Wskazania do odstąpienia od biopsji, wymienione w projekcie programu lekowego, są oczywiste, łatwe do stwierdzenia przez każdego lekarza, a zwłaszcza lekarza prowadzącego terapię przeciwwirusową i nie wymagają dodatkowej weryfikacji.</p> <p>Wymóg uzyskania zgody konsultanta w sposób istotny utrudnia dostęp pacjenta do leczenia i wydłuża w czasie proces kwalifikacji, zwłaszcza, że w Polsce wiele stanowisk konsultantów wojewódzkich w dziedzinie chorób zakaźnych pozostaje obecnie nieobsadzonych.</p> <p>Rezygnacja z biopsji spowodowałaby ponadto istotne oszczędności (koszty hospitalizacji, okresowej niezdolności do pracy oraz leczenia ewentualnych powikłań). Zaoszczędzone w ten sposób środki można by przeznaczyć na sfinansowanie leczenia większej liczby pacjentów. Wymóg biopsji w kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego jest sposobem na poprawę kondycji finansowej oddziałów szpitalnych kosztem bólu i stresu pacjenta.</p>
	<p>„Nie uważam za uzasadnione, aby elastografia nie mogła być stosowana równorzędnie do biopsji wątroby. Badanie to charakteryzuje się do niej maksymalnym bezpieczeństwem, brakiem przeciwwskazań i jest znacznie bardziej akceptowalne przez pacjentów. Czułość badania jest porównywalna z badaniem morfologicznym wątroby.”</p>

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów, wynikającemu z analizy wpływu na budżet dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Sovaldi® (sofosbuwir) w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Głównymi źródłami oszczędności pozwalającymi na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z objęcia refundacją preparatu Sovaldi® w ramach nowego programu lekowego jest:

- proponowana przez Zamawiającego umowa podziału ryzyka dla preparatu Sovaldi i Harvoni.

Tabela 58. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	Rok refundacji					Łącznie
	I	II	III	IV	V	
Wydatki inkrementalne na refundację (bez RSS)	■	■	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne na refundację Sovaldi (z RSS)	■	■	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne na refundację Harvoni (z RSS)	■	■	■	■	■	■

Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego, wynikający z wprowadzenia do refundacji preparatu Sovaldi, wyniesie ■ w pierwszym roku i ■ zł w kolejnych latach refundacji. Łącznie w analizowanym horyzoncie czasowym wyniosą one ■

Rozwiązaniem pozwalającym na całkowite pokrycie powyższej kwoty jest wprowadzenie proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka w zakresie finansowania preparatów Sovaldi i Harvoni. Uwzględnienie proponowanej umowy podziału ryzyka w zakresie finansowania preparatów Sovaldi i Harvoni pozwoli na wygenerowanie ■ potrzebnych na pokrycie wzrostu wydatków płatnika publicznego wynikającego z objęcia refundacją preparatu Sovaldi w ramach nowego programu lekowego.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego sofosbuwir (SOF) w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C. Dwie agencje rekomendują finansowanie leczenia SOF (HAS, PBAC). Cztery agencje zagraniczne (SMC, CADTH, PTAC, NICE) zalecają finansowanie SOF (Sovaldi) w skojarzeniu z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C lecz z ograniczeniami.

Rekomendacje wydane przez CADTH obejmują populacje dorosłych pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (w tym z marskością) oraz z włóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali METAVIR, wcześniej leczonych Peg-IFN/RBV, z przeciwwskazaniami do leczenia Peg-IFN/RBV z genotypem 2 i 3. W ograniczeniach rekomendacji zawarto, że refundowane leczenie nie powinno przekraczać 12 tyg. w przypadku genotypu 2 i 24 tygodni w przypadku genotypu 3.

SMC Scotland rekomenduje finansowanie SOF w leczeniu chorych na WZW C ze wszystkimi genotypami 1–6 HCV, jednakże u pacjentów z genotypem 2 wcześniej nieleczonych terapia SOF+RBV rekomendowana jest tylko u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN bądź nietolerujących Peg-IFN. 24 tygodniowa terapia SOF+RBV u pacjentów z genotypem 3 wirusa jest rekomendowana tylko dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN bądź nietolerujących Peg-IFN. Ponadto SMC Scotland wskazuje, że przy 12-tygodniowych schematach, należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia czasu trwania terapii do 24 tygodni; zwłaszcza dla tych podgrup, które mają jeden lub więcej czynników historycznie związanych z niskimi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie interferonem.

NICE rekomenduje finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C z genotypem 3 wcześniej nieleczonych z marskością wątroby i u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii. SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN jest także rekomendowany w leczeniu pacjentów z genotypami 4, 5, 6 nieleczonych i leczonych z marskością wątroby. NICE rekomenduje także finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 2 u wszystkich uprzednio leczonych pacjentów i nieleczonych pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u pacjentów po nieskuteczności uprzedniej terapii. SOF z RBV jest także rekomendowany dla pacjentów leczonych i nieleczonych z marskością oraz nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. NICE nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SOF w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów z genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV.

**Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne NICE**

Schemat leczenia genotyp	SOF+ Peg-IFN +RBV		SOF+RBV	
	historia leczenia	rekomendacja	historia leczenia	rekomendacja
2	wszyscy pacjenci	nierekomendowana	nieleczeni	rekomendowany tylko u pacjentów z nietolerancją bądź niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN
			uprzednio leczeni	rekomendowana
3	nieleczeni	rekomendowany tylko u pacjentów z marskością wątroby	nieleczeni	rekomendowany tylko u pacjentów z marskością wątroby z nietolerancją bądź niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN
3	uprzednio leczeni	rekomendowany	uprzednio leczeni	rekomendowany tylko u pacjentów z marskością wątroby z nietolerancją bądź niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN
4, 5 i 6	wszyscy pacjenci	wszyscy pacjenci z marskością wątroby	wszyscy pacjenci	nierekomendowana

HAS rekomenduje finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV dla pacjentów z genotypem 2 przez 12 tygodni zaznaczając, że terapia może zostać wydłużona do 24 tyg. u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem

wątroby, marskością bądź nieskutecznie leczonych PegIFN i RBV. Także dwulekowa terapia SOF +RBV przez 12 tyg. jest rekomendowana dla pacjentów z genotypem 3. Ponadto dla pacjentów z genotypem 3 rekomendowana jest trojlekowa terapia SOF+ PegIFN + RBV przez 12 tygodni, bądź 24 tygodnie u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, marskością bądź nieskutecznie leczonych PegIFN i RBV. Dla pacjentów z genotypem 4-6 HAS zaleca stosowanie SOF +RBV przez 24 tyg. ale wyłącznie u pacjentów u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. Zalecana jest także trojlekowa terapia SOF+ PegIFN + RBV przez 12 tygodni, bądź 24 tygodnie u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, marskością bądź nieskutecznie leczonych PegIFN i RBV. Wg HAS pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby powinni być leczeni w schemacie dwulekowym SOF+RBV do czasu transplantacji. Pacjenci z włóknieniem wątroby powyżej F2 powinni otrzymać terapię opartą na SOF w pierwszej kolejności. Monoterapia SOF nie jest zalecana.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne HAS

genotyp	rodzaj zalecanej terapii	czas terapii (tygodnie)
1,4,5 i 6	SOF+ Peg-IFN +RBV	12*
	SOF+RBV tylko dla pacjentów nietolerujących bądź niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN	24
2	SOF+RBV	12*
3	SOF+ Peg-IFN +RBV	12*
	SOF+RBV	24
Pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby	SOF+RBV	do czasu przeszczepu

\* terapia może zostać wydłużona do 24 tyg. u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, marskością, brakiem odpowiedzi na leczenie oparte na INF bądź nieskutecznie leczonych PegIFN i RBV.

Nowo Zelandzka agencja PTAC rekomenduje zakwalifikowanie leku SOF do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z wszystkimi genotypami oprócz 1 oczekujących na przeszczepu wątroby.

Australijska agencja PBAC rekomenduje finansowania terapii SOF uzasadniając, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na bezinterferonową terapię dla pacjentów z HCV, jednocześnie zaznaczając, że lek nie jest kosztowo efektywny po cenie zaproponowanej przez firmę.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na ograniczenia	Negatyw na	
Rekomendacje kliniczne	USA	AASLD 2015	+			Zarówno u pacjentów nieleczonych jak i leczonych z GT3 rekomendowanym schematem leczenia jest SOF+RBV przez 24 tygodnie, alternatywnie SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni
	Kanada	CASL 2015	+			U pacjentów bez marskości z GT3 polecane są dwa schematy: SOF+RBV przez 24 tygodnie lub SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni, ten sam schemat leczenia jest zalecany u pacjentów nieleczonych z marskością. W przypadku pacjentów leczonych z marskością zalecany schemat leczenia to SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni, alternatywnie SOF+RBV przez 24 tygodnie.
	Kanada	CIHR	+			Rekomendują u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV bez względu na genotyp HCV.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytyw na	Pozytyw na ograniczeniach	Negatyw na	Uwagi
	USA	DVA z 2015	+			Nadmieniają, że niektóre rekomendowane schematy nie zostały zatwierdzone przez FDA. Dla pacjentów nieleczonych i leczonych bez marskości z GT3 rekomendują SOF+RBV przez 24 tygodni, alternatywnie SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni z zaznaczeniem, że taki schemat nie został zatwierdzony przez FDA. Dla pacjentów leczonych z marskością SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni (nie zatwierdzony przez FDA), bądź alternatywnie SOF+RBV przez 24 tygodnie.
	Polska	PGE HCV 2015	+			Polskie wytyczne dla pacjentów nieleczonych z GT3 zalecają PEGIFN+RBV przez 12-16 tygodni, natomiast dla pacjentów leczonych SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni, dla pacjentów nietolerujących leczenie interferonami SOF+RBV przez 24 tygodnie.
	Europa	EASL 2015	+			Dla pacjentów nieleczonych i leczonych bez marskości z GT3 dwa schematy leczenia są zalecane SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni bądź SOF+RBV przez 24 tygodnie. U pacjentów z marskością wątroby SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni jest zalecany.
	Wielka Brytania	UK Consensus 2014	+			Zastosowanie nowo dostępnych leków takich jak SOF zmniejsza ilość znaczących skutków ubocznych w porównaniu do schematów leczenia opartych na interferonach. Dla pacjentów nieleczonych z GT3 3 schematy leczenia są rekomendowane: SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni, PEGIFN+RBV przez 24 tyg., bądź SOF+RBV przez 24 tygodnie. U pacjentów uprzednio leczonych, a także z marskością wątroby i zżawianym włóknieniem dwa schematy leczenia są rekomendowane SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni lub SOF+RBV przez 24 tygodnie.
	Świat	WHO 2014	+			Dla pacjentów z GT1-4 polecane schematy leczenia to SOF+PEGIFN+RBV przez 12 tygodni lub SOF+RBV przez 24 tygodnie.
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2015	+			Zaznacza, że lek <u>nie jest</u> kosztowo efektywny po cenie zaproponowanej przez wnioskodawcę
	Kanada	CADTH 2014		+		refundowane leczenie nie powinno przekraczać 12 tyg. w przypadku genotypu 2 i 24 tygodni w przypadku genotypu 3.
	Szkocja	SMC 2014		+		ogranicza stosowanie SOF u pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2 wyłącznie do tych pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub nietolerują, terapii z udziałem INF. Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z genotypem 3 zostało także ograniczone wyłącznie do pacjentów nie kwalifikujących się lub nietolerujących leczenia peginterferonem alfa.
	UK	NICE 2014		+		nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SOF w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów z genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV
	Francja	HAS 2014	+			
	Nowa Zelandia	PTAC 2014		+		Nie rekomenduje leczenia pacjentów z GT 1 oczekujących na przeszczepu wątroby



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Sovaldi jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W Austrii, Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Portugalii lek jest finansowany tylko dla pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4. Sovaldi jest finansowany w Grecji i Portugalii, krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

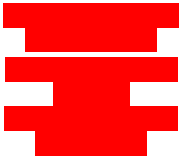
Tabela 61. Warunki finansowania leku Sovaldi ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	NIE
Belgia	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	NIE
Bulgaria	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Chorwacja	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	
Cypr	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Czechy	Proces refundacyjny trwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Dania	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
<b>Estonia</b>	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Finlandia	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
Francja	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4, koinfekcja HIV-HCV	TAK
<b>Grecja</b>	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	TAK
Hiszpania	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	TAK
Holandia	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	NIE
Irlandia	Proces refundacyjny trwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Islandia	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Liechtenstein	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
<b>Litwa</b>	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Luksemburg	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
<b>Łotwa</b>	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Malta	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Niemcy	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
Norwegia	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
<b>Portugalia</b>	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	TAK
Rumunia	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Słowacja	Proces refundacyjny trwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Słowenia	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Szwajcaria	TAK	100%	Populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	NIE
Szwecja	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
<b>Węgry</b>	NIE	Brak refundacji	Produkt nie jest dostępny	NIE
Wielka Brytania	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	NIE
Włochy	TAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	TAK

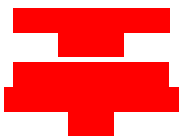
## 11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 (ICD-10 B 18.2)**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Aktualnie ocenia się, że liczba osób zakażonych HCV w Polsce wynosi około 200 000 (z obecnym HCV-RNA). Skuteczność leków przeciwwirusowych dostępnych obecnie w ramach programu lekowego wynosi od 40 do 70%, w zależności od schematu i leczonej populacji chorych. Wprowadzenie sofosbuwiru (preparat Sovaldi) stanowi przełomowy krok w kierunku poprawy skuteczności terapii. Lek ten jest obecnie uznawany za najskuteczniejszy spośród leków działających na HCV. Jest on pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Co ważne jest lekiem, którego bariera genetyczna jest uważana za najwyższą spośród dostępnych leków anty-HCV oraz ma najmniejszą liczbę interakcji lekowych.</p> <p>Lek ten w połączeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną zapewnia wysoką skuteczność przeciwwirusową i w sposób istotny poprawia bezpieczeństwo terapii. Natomiast możliwe zastosowanie w terapii bezinterferonowej pozwala na leczenie nawet chorych z bardzo zaawansowanym włóknieniem, przeciwwskazaniami do interferonu oraz w przypadku nadwrażliwości i nietolerancji interferonu alfa. U wszystkich tych chorych daje dużą szansę na eradykację wirusa.</p> <p>Skuteczne leczenie zakażenia HCV jest uzasadnione nie tylko z medycznego punktu widzenia. Po uzyskaniu eradykacji zakażenia u osób z małym i umiarkowanym zaawansowaniem zmian włóknistych w wątrobie dochodzi do stopniowej regresji i pełnego powrotu do zdrowia. W tej grupie chorych praktycznie nie istnieje ryzyko (po uzyskaniu efektu wirusologicznego) rozwoju marskości i raka pierwotnego wątroby. Osoby te mogą pełnić wsze kie funkcje społeczne, mogą pracować i nie wymagają dodatkowej opieki zdrowotnej i socjalnej. Również w grupie osób z marskością, u dużego odsetka pacjentów skuteczne leczenie wirusologiczne pozwoli na uniknięcie konieczności terapii powikłań marskości, które prawie zawsze wymagają drogiego leczenia w warunkach szpitalnych oraz przeszczepu wątroby.”</p>	<p>„Brak takich przyczyn”</p>	<p>„Leczenie skojarzone interferonem pegylowanym, rybawiryną i sofosbuwirem jest terapią skuteczną i dobrze tolerowaną. Mam osobiste doświadczenia z prowadzenia pacjentów na tej terapii. Spośród leczonych w naszym ośrodku pacjentów, często trudnych do leczenia, u wszystkich pacjentów osiągnięto sukces wirusologiczny. Co bardzo ważne tolerancja leczenia, w tym również leczenia interferonem, była bardzo dobra. Terapia taka oczywiście może być stosowana w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia interferonem. Zatem wnioskowana technologia nie obejmuje całej populacji zakażonych HCV. Jej finansowanie ze środków publicznych docelowo ma zdecydowanie duże uzasadnienie również z uwagi na krótszy czas leczenia (łącznie w większości przypadków 12 tygodni).</p> <p>Terapia bezinterferonowa przy zastosowaniu wnioskowanej technologii stanowi dużą nadzieję dla dość licznej grupy pacjentów, którzy nie mogą być leczeni przy pomocy schematów zawierających interferon. Dotyczy to zwłaszcza chorych z zaawansowanym włóknieniem, dla których jedynym perspektywnym ratunkiem może być przeszczep wątroby, przy czym przeszczep nie stanowi rozwiązania problemu wirusologicznego, gdyż wirus pozostaje w organizmie i ze zdwojoną siłą atakuje przeszczepiony narząd.</p> <p>Warto zauważyć, że w grupie docelowej dla zastosowania wnioskowanej technologii znajdują się pacjenci z genotypem 3, który obecnie uważany jest za najtrudniejszy do leczenia, a ponadto zakażenie wirusem o tym genotypie wiąże się z szybszym postępowaniem włóknienia oraz wyższym ryzykiem rozwoju raka pierwotnego wątroby (HCC). Sofosbuwir jest jednym z nielicznych leków przeciwwirusowych nowej generacji, który jest aktywny wobec HCV o tym genotypie.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> <p>Zakażenie wirusem HCV w naszym obszarze geograficznym w 60% przypadków jest przyczyną nowotworu wątroby oraz przeszczepu tego narządu. Do zakażenia nim dochodzi przez kontakt z krwią osoby zakażonej. W Polsce w 84 % przypadków za zakażenia wirusem HCV odpowiedzialne są placówki służby zdrowia. U 20 % zakażonych wirusem HCV w efekcie dochodzi do marskości i nowotworu wątroby. Na WZW C chorują ludzie młodzi i starsi. Ponieważ zakażenie tym wirusem najczęściej przebiega bezobjawowo, trudno jest odpowiednio wcześnie zdiagnozować tę chorobę. Wykrywa się ją najczęściej przypadkowo. U 30% nowo zdiagnozowanych osób w Polsce odbywa się to wówczas gdy wirus dokona w organizmie tak dużego spustoszenia, że objawy dają dolegliwości bólowe (3 i 4 stopień włóknienia wątroby). Nie istnieje szczepionka na HCV. Jedyną drogą powrotu do zdrowia osoby zakażonej HCV jest eliminacja wirusa z organizmu. Dotychczas dostępne terapie przeciwwirusowe stosowane w ramach programów lekowych, w całości finansowanych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, oparte są na interferonie. Leczenie jest bardzo trudne, towarzyszy mu szereg poważnych efektów ubocznych a skuteczność aktualnie dostępnych terapii waha się od 40-70% . Jest duża grupa osób, która nie może przyjąć interferonu. Aktualnie zostają oni bez jakiegokolwiek leczenia przeciwwirusowego, a HCV czyni spustoszenie w ich organizmach.</p> <p>W gronie podopiecznych organizacji społecznych takich jak Fundacja Gwiazda Nadziei jest spora grupa bardzo młodych osób, w wieku około 20-25 lat, które zostały zakażone wirusem HCV w placówkach służby zdrowia w okresie niemowlęcym a obecnie borykają się z marskością wątroby lub kwalifikują się do przeszczepu tego narządu. Z uwagi na chorobę bądź powikłania wywołane próbą leczenia terapiami interferonowymi nie mogą oni spełniać swoich życiowych marzeń, nie są w stanie uczyć się, pracować, założyć rodzinę. Z historiami tych osób można zapoznać się na stronie internetowej <a href="http://www.gwiazdanadziei.pl">www.gwiazdanadziei.pl</a> w zakładce „podopieczni”. Zakażenie wirusem HCV wpływa nie tylko destrukcyjnie na ich stan fizyczny ale i emocjonalny. Chorzy i ich bliscy żyją w ogromnym stresie, jednocześnie z nadzieją czekając na terapię, która pozwoli im pozbyć się wirusa i wrócić do zdrowia. Część z tych osób podejmuje próbę zbioru środków pieniężnych na swoje leczenie, część zaciąga kredyty by zakupić nowe terapie. Biorąc pod uwagę fakt, iż osoby te zostały zakażone w placówkach służby zdrowia, zjawisko to jest ze społecznego punktu widzenia niezmiernie krzywdzące.</p> <p>Sofosbuwir jest lekiem o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zarejestrowanym już przeszło rok temu, a mimo to ciągle niedostępnym dla polskich pacjentów.</p> <p>Reprezentuje on grupę leków, która dotychczas nie była dostępna w Polsce - jest inhibitorem polimerazy HCV.</p> <p>Jest skuteczny w stosunku do wszystkich geotypów HCV i charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Skojarzenie sofosbuwiru z rybawiryną pozwala leczyć pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV z niemal 100-procentową skutecznością.</p> <p>Jest też opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania u chorych z</p>	<p>„Ponieważ nowoczesne terapie z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym stanowią istotny przełom</p> <p>w leczeniu zakażenia HCV i posiadają przewagę w każdym aspekcie nad dotychczasowymi schematami terapeutycznymi, nie znajdując powodów, dla których technologia ta nie miałaby być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Terapia lekiem Sovaldi, jest długo wyczekiwaną technologią dającą szansę na wyleczenie dużej grupy chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu lub z nietolerancją interferonu oraz dla których nie ma obecnie ŻADNYCH możliwości leczenia przeciwwirusowego (np. pacjentom zakażonym genotypem 3 po nieskutecznej terapii peginterferonem i rybawiryną). Wielu z tych chorych ma zaawansowaną chorobę wątroby, a zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej mogłoby uratować ich zdrowie, a nawet życie. Wielu chorych mogłoby w ten sposób uniknąć niezmiernie kosztownej transplantacji wątroby.</p> <p>Należałoby jednakże umożliwić zastosowanie tej technologii u chorych z przewlekłym WZW typu C niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia, aby dążyć do eradykacji zakażenia w populacji polskiej.</p> <p>Niezbędne wydaje się ponadto zniesienie zapisu o konieczności wykonania biopsji wątroby. W dobie dynamicznego rozwoju metod nieinwazyjnych utrzymywanie tego wymogu jest anachroniczne i niezgodne z aktualnymi rekomendacjami towarzystw naukowych.</p> <p>Niezrozumiała jest ponadto „segregacja” pacjentów, u których biopsja jest konieczna, w zależności od genotypu wirusa HCV.</p> <p>Procesy prowadzące do rozwoju włóknienia wątroby są jednakowe u wszystkich chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i w żaden sposób nie zależą od genotypu HCV. Takie rozróżnienie, w którym część pacjentów może być poddana diagnostyce nieinwazyjnej, a pozostali muszą mieć wykonaną biopsję jest sprzeczne z wiedzą medyczną, zdrowym rozsądkiem, a nawet sprawiedliwością społeczną.</p> <p>Zbędną uciążliwością wydaje się być ponadto wymóg uzyskania zgody konsultanta wojewódzkiego na odstąpienie</p> <p>od biopsji wątroby. Wskazania do odstąpienia od biopsji, wymienione w projekcie programu lekowego, są oczywiście, łatwe do stwierdzenia przez każdego lekarza, a zwłaszcza lekarza prowadzącego terapię przeciwwirusową i nie wymagają dodatkowej weryfikacji.</p> <p>Wymóg uzyskania zgody konsultanta w sposób istotny utrudnia dostęp pacjenta do leczenia i wydłuża w czasie proces kwalifikacji, zwłaszcza, że w Polsce</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>genotypem 3, 4, 5 lub 6, u których stwierdza się przeciwwskazania do interferonu.</p> <p>Technologia ta daje długo oczekiwaną możliwość leczenia chorym z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy przez wiele lat pozostawali bez żadnej opcji terapeutycznej. W Polsce istnieje grupa około 2000 pacjentów, którzy zostali przeleczeni terapiami dostępnymi z budżetu państwa a mimo to wirus pozostał i dalej sieje spustoszenie w ich organizmach bądź z uwagi na zbyt mocno zaawansowaną marskość wątroby nie mogą oni podjąć obecnie dostępnego leczenia - opartego na interferonie. Co najgorsze, wiele z tych osób ma już poważnie zaawansowaną marskość wątroby, czeka na przeszczep wątroby, bądź jest po transplantacji tego narządu.</p> <p>Skojarzenie sofosbuwiru z interferonem i rybawiryną pozwoliłoby z kolei skuteczniej i krócej niż dotychczas leczyć chorych zakażonych genotypami 3, 4, 5 lub 6 bez przeciwwskazań do interferonu, zwłaszcza pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej, dla większości z których obecnie nie istnieje żadna opcja terapeutyczna w aktualnie obowiązujących programach lekowych NFZ."</p>		<p>wiele stanowisk konsultantów wojewódzkich w dziedzinie chorób zakaźnych pozostaje obecnie nieobsadzonych.</p> <p>Rezygnacja z biopsji spowodowałaby ponadto istotne oszczędności (koszty hospitalizacji, okresowej niezdolności do pracy oraz leczenia ewentualnych powikłań). Zaoszczędzone w ten sposób środki można by przeznaczyć na sfinansowanie leczenia większej liczby pacjentów.</p> <p>Wymóg biopsji w kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego jest sposobem na poprawę kondycji finansowej oddziałów szpitalnych kosztem bólu i stresu pacjenta."</p>
	<p>„Sofosbuwir (SOF) jest lekiem przewidzianym do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C niezależnie od etiologii genotypowej. Może być stosowany zarówno w połączeniu z rybawiryną, a także w terapii trójlekowej dodatkowo z interferonem Pegylowanym. Zwłaszcza możliwość kwalifikowania go do terapii bezinterferonowych przy wysokiej skuteczności przesądzała celowości jego zastosowania wśród rodzimych pacjentów. Sofosbuwir jest prawie pozbawiony działań niepożądanych, stąd gdy występują, są głównie efektem innych kojarzonych z nim leków.”</p>	<p>„Nie dotyczy”</p>	<p>„Wniosek uważam za w pełni uzasadniony w kontekście finansowania ze środków publicznych. Brakuje kontrargumentów.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.539.2.2015. dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Sovaldi (sofosbuwir) tabletki powlekane 400 mg kod EAN: 5391507140975

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”.Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka.

Wnioskowana technologia nie były do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek.

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa (PegINF) i rybawiryny (RBV) lub w przypadku pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii interferonem brak terapii przeciwwirusowej. W przypadku drugiej linii leczenia po nieskuteczności wcześniejszej terapii jako komparator dla wszystkich genotypów wybrano brak terapii przeciwwirusowej.

Najnowsze wytyczne AASLD CASL oraz DVA (z 2015 r.) zalecają do podawania schematy z lekami nowej generacji, m.in. sofosbuwirem (SOF), symeprewirem (SMV), ledipaswirem (LDV) w różnych połączeniach. 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).

Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Aczkolwiek od strony klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem jako dodatkowe komparatory należałoby rozważyć schemat leczenia opartego na interferonie pegylowanym i rybawirynie, bądź w przypadku subpopulacji pacjentów leczonych nieskutecznie interferonem z genotypem 4 oraz w subpopulacji pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do interferonów z genotypem 4 preparatów Viekirax/ Olysio/ Daklinza. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności były by użyteczne.

W Polsce aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest wyłącznie leczenie skojarzone z wykorzystaniem różnego rodzaju interferonów i rybawiryny (IFN $\alpha$  i RBV), które stosuje się przez 24 tyg. w przypadku genotypów o stosunkowo dużej podatności na leczenie (GT2 oraz GT3) oraz przez 48 tyg. w przypadku genotypów cechujących się wysokim poziomem oporności (GT1 oraz GT4, 5, 6). Poważnym ograniczeniem stosowanych terapii jest konieczność stosowania dużych dawek PegIFN $\alpha$ , co nie tylko wiązało się z szeregiem działań niepożądanych pogorszających jakość życia, ale wręcz eliminowało możliwość prowadzenia aktywnego leczenia u części pacjentów z przeciwwskazaniami do takiej formy leczenia. Aktualnie, w ramach programu lekowego, dostępne jest także możliwość dołączenia BOC lub TVR do PegIFN i RBV, co z jednej strony poprawia skuteczność terapii, ale jednocześnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a samo leczenie rozpocząć mogą wyłącznie pacjenci zarażeni GT1 HCV.

## Skuteczność kliniczna

### Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV

W subpopulacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego pomiędzy ocenianą interwencją (schemat SR12 zgodny z ChPL), a terapią standardową (PR24). Wyniki porównania wskazują na: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej wśród pacjentów leczonych schematem SR12 w porównaniu ze standardową terapią dwulekową (RB = 1,25 [1,09; 1,43]).

Skuteczność SOF w zarejestrowanym schemacie terapeutycznym (SR12) w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu, oceniono poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego. Wśród pacjentów leczonych SOF uśredniony odsetek osiągających SVR12 wynosił 88% natomiast, wśród pacjentów niepoddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W grupie pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu INF (zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) poddanych leczeniu z wykorzystaniem SOF (schemat SR12 zgodny z ChPL) odnotowano: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]), wysoki wskaźnik SVR (93%) po 12 tyg. od zakończenia terapii.

### Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24): charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych pozwalając na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR24) oszacowano na 64%.

W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SPR12 oraz SR24): pozwala na osiągnięcie SVR12 u 80% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0%.

### Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, RBV (schemat SR24 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 95% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 53%.

2. W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 87% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0% (wynik dla populacji zakażonej GT2–3, przy czym przyjęto założenie, iż nie ma przesłanek, iż odpowiedź na brak leczenia przeciwwirusowego może różnić się w zależności od genotypu wirusa wywołującego chorobę).

### Populacja pacjentów z genotypem 5-6 HCV

1. W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 98% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 50%. Nie odnaleziono badań umożliwiających analizę porównawczą w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

## Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem SOF w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się:

- podobnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz wyników testów laboratoryjnych, a zatem dodanie SOF do terapii zawierającej PegIFN $\alpha$  i RBV nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się:

- korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń odnoszących się do zaburzeń psychiatrycznych, stanów ogólnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, czy chorób skóry.
- niższym ryzykiem zdarzeń prowadzących do przedwczesnego zaprzestania terapii,
- niższym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania układu krwiotwórczego.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z placebo:

- prowadziła do niewielkiego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, przy czym nie zwiększa ryzyka zdarzeń o ciężkim nasileniu,
- zwiększała ryzyko wystąpienia stanów ogólnych (zmęczenie), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych (bezsennaść),
- zmniejszała ryzyko znacznego wzrostu ALT, przy zwiększonym ryzyku niedokrwistości.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z terapią trójlekową, gdzie SOF i RBV podawane są w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  charakteryzuje się:

- korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń układu krwiotwórczego, zaburzeń o charakterze ogólnym, zaburzeń psychiatrycznych a także żołądkowo-jelitowych oraz mięśniowo-szkieletowych.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania terapii produktem Sofosbuwir+/-interferon pegylowany w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych z genotypem 2-6.

Wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione z uwzględnieniem historii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni i pacjenci wcześniej nieleczeni), wydzielono subpopulację pacjentów z przeciwwskazaniem/nietolerancją na interferony. Dodatkowo wyniki analizy zostały przedstawione bez ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki w subpopulacji pacjentów z genotypem 3. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Panasiuk A 2013, pacjenci z genotypem 3 stanowią najlichnieszą grupę spośród wszystkich osób z populacji docelowej (genotyp 3 stanowi 13,8% wszystkich zakażeń wirusem HCV w Polsce).

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, oczekujących na przeszczep wątroby oraz z koinfekcją HIV.

Wyniki analizy ekonomicznej dla wszystkich analizowanych subpopulacji wskazują, że stosowanie schematu Sofosbuwir+/-interferon pegylowany w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z terapią PR24/48 oraz w porównaniu z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny, wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W przypadku uwzględnienia RSS oceniana interwencja jest kosztowo-efektywna w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS wskazują, że stosowanie schematu Sofosbuwir+/-interferon pegylowany w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z terapią PR24/48 oraz w porównaniu z brakiem leczenia **jest opłacalne** (tj. ICUR <3x PKB *per capita*) w następujących subpopulacjach:

Pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, z genotypem 3 – przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym 99,7%;

Pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN, z genotypem 3 – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 62,5% do 100% w zależności od przyjętego porównania;

Pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN, z genotypem 4,5,6 - przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 96,8% do 98%;

Pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, z genotypem 4,5,6 - przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym 99,%;

Pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN, z genotypem 4,5,6 - przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym 100%;

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS wskazują, że stosowanie schematu Sofosbuwir+/-interferon pegylowany w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z terapią PR24/48 oraz w porównaniu z brakiem leczenia **jest nieopłacalne** (tj. ICUR >3x PKB *per capita*) w następujących subpopulacjach:

Pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN, z genotypem 2 i 3;

Pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, z genotypem 2;

Pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN, z genotypem 2 i 3 (tylko porównanie SR24 vs PR48);

**Ograniczeniem uzyskanych** w modelowaniu wyników jest implementacja wartości SVR pochodzących z pojedynczych ramion RCT, z badań nierandomizowanych i mało licznych grup pacjentów.

**Dodatkowo brak jest danych klinicznych dotyczących SVR** dla terapii SR24/SPR12:

- w populacji pacjentów z genotypem 3, u których nie można zastosować terapii IFN oraz dotychczas nieleczonych;
- w populacji pacjentów z genotypem 4/5/6, u których nie można zastosować terapii IFN oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją produktu Sovaldi ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,3,4,5 lub 6 HCV (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Patrz rozdział 6. „Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka”

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz rozdział 7. „Uwagi do zapisów programu lekowego”

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego sofosbuwir (SOF) w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C. Cztery agencje zagraniczne (NHS Scotland, CADTH, NICE, HAS) zalecają finansowanie SOF (Sovaldi) w skojarzeniu z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C przy czym NHS Scotland i CADTH rekomendują finansowanie terapii pod warunkiem redukcji ceny leku.

Rekomendacje wydane przez CADTH obejmują populacje dorosłych pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (w tym z marskością) oraz z włóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali METAVIR, wcześniej leczonych Peg-IFN/RBV, z przeciwwskazaniami do leczenia Peg-IFN/RBV z genotypem 2 i 3. W ograniczeniach rekomendacji możemy znaleźć, że refundowane leczenie nie powinno przekraczać 12 tyg. w przypadku genotypu 2 i 24 tygodni w przypadku genotypu 3.

NHS Scotland rekomenduje finansowanie SOF w leczeniu chorych na WZW C ze wszystkimi genotypami 1–6 HCV, jednakże u pacjentów z genotypem 2 wcześniej nieleczonych terapia SOF+RBV rekomendowana jest tylko u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN bądź nietolerujących Peg-IFN. 24 tygodniowa terapia SOF+RBV u pacjentów z genotypem 3 wirusa jest rekomendowana tylko dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia Peg-IFN bądź nietolerujących Peg-IFN. Ponadto NHS Scotland nadmienia, że przy 12-tygodniowych schematach, należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia czasu trwania terapii do 24 tygodni; zwłaszcza dla tych podgrup, które mają jeden lub więcej czynników historycznie związanych z niskimi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie interferonem.

NICE rekomenduje finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C z genotypem 3 wcześniej nieleczonych z marskością wątroby i u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii. SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN jest także rekomendowany w leczeniu pacjentów z genotypami 4, 5, 6 nieleczonych i leczonych z marskością wątroby. NICE rekomenduje także finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 2 u wszystkich uprzednio leczonych pacjentów i nieleczonych pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u pacjentów po nieskuteczności uprzedniej terapii. SOF z RBV jest także rekomendowany dla pacjentów nieleczonych i nieleczonych z marskością oraz nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. NICE nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SOF w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów z genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV.



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>Baszczuk 2012</b>	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 175–181
<b>Chayama 2011</b>	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. J Infect Dis 2011; 204(1):84-93.
<b>Chlabicz 2008</b>	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. Journal of Clinical Virology 2008; 42, 2, s. 156-159.
<b>Ge 2009</b>	Dongliang Ge, Jacques Fellay, Alexander J. Thompson, Jason S. Simon, Kevin V. Shianna, Thomas J. Urban, Erin L. Heinzen, Ping Qiu, Arthur H. Bertelsen, Andrew J. Muir, Mark Sulikowski, John G. McHutchison, Goldstein D.B., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, Nature 2009; 461, 399-401
<b>Flisiak 2010</b>	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;23(12):1213-7.
<b>Flisiak 2011</b>	Flisiak R Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. Eur J Gastr Hepatol 2011; 23: 1213-1217
<b>Flisiak 2013</b>	Flisiak R. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HCV w Polsce. Medical Science Review – Hepatologia 2013; 13: 45-49.
<b>Halota 2014</b>	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K, Małkowski P. Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts - 2014. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74.
<b>Ingot 2007</b>	Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
<b>Martinot-Peignoux 1995</b>	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:4
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
<b>Shepard 2005</b>	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.
<b>Soriano 2010</b>	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. , Viral hepatitis and HIV co-infection. Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15.
<b>Stańczak 1999</b>	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. J Hepatol 1999,31:574.
<b>Strader 2005</b>	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:S7–13
<b>Suppiah 2009</b>	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1100-4
<b>Szczekliak 2011</b>	Szczekliak A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.
Analiza kliniczna	
<b>AASLD/IDSA 2014</b>	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., <a href="http://www.hcvguidelines.org/fullreport">http://www.hcvguidelines.org/fullreport</a>
<b>AASLD 2015</b>	Wytyczne AASLD. Initial Treatment Of Hcv Infection. <a href="http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection">http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection</a>
<b>AASLD 2015</b>	Wytyczne AASLD. Retreatment of persons in whom prior therapy Has failed. <a href="http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-persons-whom-prior-therapy-has-failed">http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-persons-whom-prior-therapy-has-failed</a>
<b>CASL 2012</b>	Wytyczne CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver., <a href="http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf">http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf</a>
<b>ChPL sofosbuwir</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego sofosbuwir
<b>DVA 2014</b>	Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health, <a href="http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf">http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf</a>
<b>EASL 2014</b>	Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C., <a href="http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf">http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf</a>
<b>PGE HCV 2014</b>	Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014, <a href="http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf">http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf</a>
<b>VHMCN 2012</b>	Wytyczne VHMCN. Assessment and management of patients with hepatitis C infection, <a href="http://www.hepcnet.scot.nhs.uk/attachments/152_HCV%20Treatment%20Guideline%202012.pdf">http://www.hepcnet.scot.nhs.uk/attachments/152_HCV%20Treatment%20Guideline%202012.pdf</a>
<b>WGO 2013</b>	Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C., <a href="http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf">http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf</a>
<b>WHO 2014</b>	Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection, <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1</a>

<b>DVA 2015</b>	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment consideration from the department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Centre Program and the Office of Public health
<b>CASL 2015</b>	Myers RP, Shah H, Burak K I in, An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver, Can J Gastroenterol Hepatol Vol 29 No 1 January/February 2015
<b>Chulanov 2014</b>	Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K. Sofosbuvir plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection (poster). Hepatology. 2014; 60(S1):676A. Kersey K. Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896193">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896193</a> (2.9.2015). Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K, i in. Sofosbuvir plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection (abstract). <a href="http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61028/vladimir.chulanov.sofosbuvir.plus.r.bavirin.for.the.treatment.of.russian.html">http://liverlearning.aasld.org/aasld/2014/thelivermeeting/61028/vladimir.chulanov.sofosbuvir.plus.r.bavirin.for.the.treatment.of.russian.html</a> (22.5.2015).
<b>Fission</b>	Lawitz E, Mangia A, Wyles D, i in. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. New England Journal of Medicine. 2013; 368(20):1878–1887. Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. FDA <a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf</a> . Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01497366?term=nct01497366&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01497366?term=nct01497366&amp;rank=1</a> (22.5.2015).
<b>Fussion</b>	Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. FDA <a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf</a> . Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. New England Journal of Medicine. 2013; 368(20):1867–1877. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604850?term=nct01604850&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604850?term=nct01604850&amp;rank=1</a> (22.5.2015). Levin J. Efficacy and Safety of Sofosbuvir in Patients According to Fibrosis Stage: An Analysis of Phase 3 Data. <a href="http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_51.htm">http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_51.htm</a> .
<b>Positron</b>	Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. FDA <a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371877.pdf</a> . Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, i in. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. New England Journal of Medicine. 2013; 368(20):1867–1877. Levin J. Efficacy and Safety of Sofosbuvir in Patients According to Fibrosis Stage: An Analysis of Phase 3 Data. <a href="http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_51.htm">http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_51.htm</a> . Sofosbuvir + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01542788?term=nct01542788&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01542788?term=nct01542788&amp;rank=1</a> (22.5.2015). FDA antiviral drugs advisory committee meeting october 25,2013 background package for NDA 204671 sofosbuvir (GS-7977). FDA <a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371876.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/ucm371876.pdf</a> (22.5.2015).
<b>Valence</b>	Zeuzem S, Dushe ko GM, Salupere R, i in. Sofosbuvir and r bavirin in HCV genotypes 2 and 3. The New England Journal of Medicine. 2014; 370(21):1993–2001. Zeuzem S, Dushe ko G, Salupere R. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. Hepatology. 2013; 58(S1):733A. Zeuzem S, Dushe ko G, Salupere R. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. <a href="http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_15.htm">http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_15.htm</a> . Hyland RH. Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720?term=nct01682720&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720?term=nct01682720&amp;rank=1</a> (22.5.2015).
<b>Electron</b>	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, i in. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus R bavirin for Hepatitis C. New England Journal of Medicine. 2013; 368(1):34–44. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, i in. 1113 ELECTRON: ONCE DAILY PSI-7977 PLUS RBV IN HCV GT1/2/3. Journal of Hepatology. 2012; 56:S438–S439. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. Once Daily GS-7977 Plus Ribavirin in HCV Genotypes 1-3: The ELECTRON Trial. NATAP, <a href="http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_33.htm">http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_33.htm</a> (22.5.2014). Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. PSI-7977: ELECTRON Interferon is not required for Sustained Virologic Response in Treatment-Naive Patients with HCV GT2 or GT3. <a href="http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_07.htm">http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_07.htm</a> . Hyland RH. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naive Patients With HCV GT2 or GT3. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01260350?term=nct01260350&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01260350?term=nct01260350&amp;rank=1</a> (22.5.2015).
<b>Lonestar2</b>	Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, i in. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. Hepatology. 2015;n/a–n/a. Hyland RH. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and R bavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248?term=nct01808248&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248?term=nct01808248&amp;rank=1</a> (22.5.2015). Lawitz EJ, Poordad FF, Brainard D. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks



- Zal. 2. ██████████.; Analiza ekonomiczna – SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków marzec 2015; HTA Consulting;
- Zal. 3. ██████████ Analiza wpływu na budżet– SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków marzec 2015; HTA Consulting;
- Zal. 4. ██████████ Analiza racjonalizacyjna – SOFOSBUWIR (SOVALDI®) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.0; Kraków marzec 2015; HTA Consulting;
- Zal. 5. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C, (ICD-10: B18.2)”

**Tabela 63. Pacjenci w wieku powyżej 18 r.ż leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C, (ICD-10: B18.2)” w podziale na terapię dwulekową i trójlekową**

Terapia		2013	2014	2015 (pierwszy kwartał)
terapia dwulekowa: interferon alfa + ribawiryna	uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem	441	740	662
	uprzednio nieleczeni interferonem	456	866	127
terapia trójlekowa: interferon alfa + ribawiryna + boceprewir	uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem	185	521	258
	uprzednio nieleczeni interferonem	6	7	0
terapia trójlekowa: interferon alfa + ribawiryna + telaprewir	uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem	67	349	167
	uprzednio nieleczeni interferonem	305	401	60

**Tabela 64. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) w wieku powyżej 18 roku życia leczonych interferonem pegylowanym alfa-2a/2b i rybawiryną w schemacie dwulekowym w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2"**

Nazwa produktu handlowego	2012	2013	2014
PEGINTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	15	321	883
PEGINTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	233	471	565
RIBAVIRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	248	791	1442

**Tabela 65. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) w wieku powyżej 18 roku życia leczonych interferonem pegylowanym alfa-2a/2b i rybawiryną w schemacie dwulekowym w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2" z wyodrębnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku.**

z wyodrębnieniem rozpoczynających terapię w danym roku	2013*	2014
PEGINTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	321	715
PEGINTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	355	379
RIBAVIRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	676	1094

\* w połowie roku 2012 nastąpiła zamiana programów terapeutycznych na lekowe

**Tabela 66. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku powyżej 18 roku życia przerywających na stałe terapię interferonem pegylowanym alfa-2a/2b po pierwszym / drugim podaniu leku (pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu pegylowanego alfa -2a/2b)**

Rok realizacji	Nazwa produktu rozliczeniowego	
	PEGINTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	PEGINTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG
2012	130	51
2013	145	67
2014	300	168

**Tabela 67. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku powyżej 18 roku życia leczonych interferonem pegylowanym alfa-2a / alfa-2b uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym alfa -2b/ alfa -2a**

Rok realizacji	Zmiana interferonu pegylowanego , którym był leczony pacjent	
	PEGINTERFERONUM ALFA-2A NA PEGINTERFERONUM ALFA-2B	PEGINTERFERONUM ALFA-2B NA PEGINTERFERONUM ALFA-2A
2012	59	43
2013	171	102
2014	145	316

Zal. 6. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

**PubMed (16.06.2015)**

Search	Query	Items found
#19	Search (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR hepatitis C[Title/Abstract]) OR HCV[Title/Abstract]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepacivirus"[Mesh])) AND (((("sofosbuvir" [Supplementary Concept]) OR sofosbuvir[Title/Abstract]) OR Sovaldi[Title/Abstract]) OR ("GS-7977" OR GS7977 OR "GS 7977")) OR ("PSI 7977" OR "PSI-7977" OR PSI7977))	<b>432</b>
#18	Search (((("sofosbuvir" [Supplementary Concept]) OR sofosbuvir[Title/Abstract]) OR Sovaldi[Title/Abstract]) OR ("GS-7977" OR GS7977 OR "GS 7977")) OR ("PSI 7977" OR "PSI-7977" OR PSI7977))	451
#17	Search ("PSI 7977" OR "PSI-7977" OR PSI7977)	451
#16	Search ("GS-7977" OR GS7977 OR "GS 7977")	15
#15	Search Sovaldi[Title/Abstract]	18
#14	Search sofosbuvir[Title/Abstract]	345
#13	Search "sofosbuvir" [Supplementary Concept]	179
#10	Search (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR hepatitis C[Title/Abstract]) OR HCV[Title/Abstract]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepacivirus"[Mesh]	73530
#9	Search "Hepacivirus"[Mesh]	24899
#7	Search "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]	17558
#5	Search HCV[Title/Abstract]	42580
#4	Search hepatitis C[Title/Abstract]	57392
#3	Search "Hepatitis C"[Mesh]	49476

**Embase (16.06.2015)**

# ▲	Searches	Results
1	exp hepatitis C/	79820
2	hepatitis C.ti,ab,kw.	79774
3	HCV.ti,ab,kw.	65151
4	exp hepacivirus/	47319
5	1 or 2 or 3 or 4	116424
6	exp sofosbuvir/	1244
7	sofosbuvir.ti,ab,kw.	831
8	Sovaldi.ti,ab,kw.	28
9	("GS-7977" or GS7977 or "GS 7977").ti,ab,kw.	55
10	("PSI 7977" or "PSI-7977" or PSI7977).ti,ab,kw.	55
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	1405
12	5 and 11	<b>1347</b>

**Cochrane (16.06.2015)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2341
#2	Hepatitis C:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5424
#3	HCV:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3195
#4	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees	1393
#5	MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees	1020
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6196
#7	sofosbuvir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	99
#8	Sovaldi:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#9	"GS-7977" or GS7977 or "GS 7977":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#10	("PSI 7977" or "PSI-7977" or PSI7977):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#11	#7 or #8 or #9 or #10	105
#12	#6 and #11	<b>104</b>