



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir),
w ramach programu lekowego:
„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem
przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C
z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015

Data ukończenia: 17 czerwca 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.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Wykaz skrótów

AASLD	– ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AGA	– (ang. <i>American Gastroenterological Association</i>)
Agencja / AOTMiT	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AKL	– analiza kliniczna
ALT/AIAT	– (ang. <i>alanine aminotransferase</i>), aminotransferaza alaninowa
AST	– (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>), aminotransferaza asparaginianowa
ASV	– asunaprewir
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	– (ang. <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
BOC	– boceprewir
BSG	– (ang. <i>The British Society of Gastroenterology</i>)
CADTH	– ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASL	– ang. <i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>
CDEC	– ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CEAR	– ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>confidence interval</i>), przedział ufności
CRD	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CTP	– ang. <i>Child-Turcotte Pugh</i>
CZN	– cena zbytu netto
DAA	– (ang. <i>direct acting antiviral</i>), leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
DARE	– Database of Abstracts of Reviews of Effects
DC	– (ang. <i>decompensated cirrhosis</i>), niewyrównana marskość wątroby
DCV	– daklataswir
DGL	– Departament Gospodarki Lekami
DNA	– (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>), kwas deoksyrybonukleinowy
DSV	– dazabuwir
DVA	– ang. <i>Department of Veterans Affairs</i>
EAN	– (ang. <i>European Article Number</i>), Europejski Kod Towarowy
EASL	– ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EFTA	– (ang. <i>European Free Trade Association</i>), Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EKG	– elektrokardiogram
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja ds. Leków
EOT	– (ang. <i>End-Of-Treatment</i>), odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia
FDA	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i>), amerykańska agencja ds. żywności i leków
GDO	– górne drogi oddechowe
GERD	– (ang. <i>gastroesophageal reflux Disease</i>), choroba refluksowa przełyku
H12	– schemat leczenia produktem leczniczym Harvoni trwający 12 tyg.
H24	– schemat leczenia produktem leczniczym Harvoni trwający 24 tyg.
H8	– schemat leczenia produktem leczniczym Harvoni trwający 8 tyg.
HAS	– (fr. - <i>Haute Autorite de Santé</i>), francuska agencja HTA
HAV	– (ang. <i>hepatitis A virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	– (ang. <i>hepatitis B virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	– (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>), rak wątrobowokomórkowy
HCV	– (ang. <i>hepatitis C virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	– (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>), ludzki wirus upośledzenia odporności
HTA	– (ang. <i>health technology assessment</i>) - ocena technologii medycznych
IASL	– (ang. <i>International Association for the Study of the Liver</i>)
ICD-10	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	– (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDSA	– ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IL28B	– interleukina 28B
INF	– interferon
IQWiG	– ang. <i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ISPOR	– ang. <i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDV	– ledipaswir
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

mITT	– (ang. <i>modified intention-to-treat population</i>)
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
n	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	– liczba pacjentów w grupie
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
nINF	– interferon naturalny
OBV	– ombitaswir
oSOC	– (ang. <i>old standard of care</i>) – wcześniejsza opieka standardowa
p	– (ang. <i>p-value</i>), współczynnik istotności statystycznej
PBAC	– ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	– (ang. <i>polymerase chain reaction</i>), reakcja łańcuchowa polimerazy
PegINF alfa / PegINF α	– pegylowany interferon alfa
PGE	– Polska Grupa Ekspertów
PI	– (ang. <i>Protease Inhibitor</i>), inhibitor proteazy
PK	– punkt końcowy
PLC	– placebo
PR24/48	– schemat leczenia dwulekowego PegIFN α + RBV przez 24 lub 48 tyg.
PR4/PRB24/PR20	– schemat leczenia dwulekowego PegIFN α + RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC + PegIFN α + RBV przez 24 tyg.; następnie 20-tygodniowa kontynuacja leczenia dwulekowego PegIFN α + RBV
PR48(α 2a)	– schemat leczenia dwulekowego PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg.
PR48(α 2b)	– schemat leczenia dwulekowego PegIFN α 2b + RBV przez 48 tyg.
PTV	– parytaprewir
PTV _R	– parytaprewir wzmocnionym rytonawirem
pWZW C	– przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	– (ang. <i>quality adjusted life years</i>), lata życia skorygowane o jakość
RBV/R	– rybawiryna
RCT	– (ang. <i>randomized control trial</i>), randomizowane badanie z grupą kontrolną
rINF/ rekINF	– rekombinowany interferon
RK	– Rada Konsultacyjna
RNA	– (ang. <i>ribonucleic acid</i>), kwas rybonukleinowy
RNA HCV	– (ang. <i>ribonucleic acid</i>), kwas rybonukleinowy HCV
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
RR	– (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>) ryzyko względne
RSS	– (ang. <i>risk sharing scheme</i>), instrument podziału ryzyka
RVR	– (ang. <i>rapid virologic response</i>), szybka odpowiedź wirusologiczna
SMC	– ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMV	– symeprewir
SNPs	– (ang. <i>single nucleotide polymorphisms</i>), polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SOF	– sofosbuwir
SVR	– (ang. <i>sustained virologic response</i>), trwała odpowiedź wirusologiczna
T12PR24	– schemat leczenia: interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 tyg.
T12PR24/48	– schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., a następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 lub 36 tyg.
T12PR48	– schemat leczenia: interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 36 tyg.
TPV	– telaprewir
UCZ	– urzędowa cena zbytu
UE	– Unia Europejska
UEGF	– (ang. <i>United European Gastroenterology Federation</i>)
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
WHO	– (ang. <i>World Health Organization</i>), Światowa Organizacja Zdrowia
WOT	– liczba tygodni leczenia
WZW-C	– wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.1. Status rejestracyjny	18
2.5.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	54
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.2. Wyniki analizy dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	54
4.5.3. Wyniki analizy dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT.....	55
4.5.4. Wyniki analizy dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, LONESTAR)	57
4.5.5. Wyniki analizy dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, SIRIUS)	58
4.5.6. Wyniki analizy dla populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF	59

4.5.7. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.8. Wyniki analizy wrażliwości	61
4.5.9. Obliczenia własne Agencji.....	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	70
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	72
11. Opinie ekspertów.....	72
12. Kluczowe informacje i wnioski	74
13. Źródła.....	80
14. Załączniki	85

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

PLR.4600.540.3.2015.DD
15.04.2015 r.

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: Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 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)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego
 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 International Ltd.
Cambridge, CB21 6GT, Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.540.3.2015.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 produktu leczniczego:

- Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217,

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 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-4351-19/KC_KB/2015. Następnie pismem z dnia 22 maja 2015 r., znak PLR.4600.540.4.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 8 czerwca 2015 r. (pismo z dnia 8 czerwca 2015 r.) pismem znak PLR.4600.540.5.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE]: Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza kliniczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2015;
- [REDAKTOWANE] Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2015;
- [REDAKTOWANE]: Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2015;
- [REDAKTOWANE] Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2015.

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

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

Wnioskowana technologia nie była wcześniej 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/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Parytaprewir, rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir			
(1) W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir+parytaprewir+rytonawir, tabletki powlekane, w ramach ustalonego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”	(1) Stanowisko RP Nr 57/2015 z dnia 07.05.2015 r. (1) Rekomendacja Prezesa Agencji nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	<u>Zalecenia (1):</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 (...).	<u>Zalecenia (1):</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. <u>Zalecenia (2):</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.
(2) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"	(2) Stanowisko RP NR 58/2015 z dnia 07.05.2015 r. (2) Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2015 z dnia 07.05.2015 r.	<u>Zalecenia (2):</u> Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, 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 Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, 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 (...). <u>Uzasadnienie (1,2):</u> 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 (...) 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.	<u>Uzasadnienie (1,2):</u> 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 państwa 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

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<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 telaprewiru. (...).</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 (...). Proponowana terapia jest kosztowo efektywna tylko w niektórych subpopulacjach pacjentów. Proponowany instrument podziału ryzyka nie wpływa znacząco na poziom efektywności kosztowej (...).</p> <p>4. (...) 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 (...).</p>	<p>wskazywany w przedłożonych analizach.</p> <p>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 wiekość 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>
Symeprewir			
<p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku leku Olysio (symeprewir) 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"> 1. Rezygnacja z oznaczania IL-28B; 2. Rezygnacja z różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w kwestii zaawansowania st. włóknienia. <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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio, symeprewir, 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.</p> <p>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</p>

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		do przyjętych komparatorów. Ze względu na bardzo duże obciążenie dla budżetu państwa publicznego, Rada proponuje rozważyć ograniczenie populacji do pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych.	<p>terapii symeprewirem powyżej kosztów aktualnie stosowanych terapii boceprewirem i telaprewirem.</p> <p>Na przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia wskazywać mogą przede wszystkim wyniki oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, ale brak dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę ocenianej terapii, które uzasadniałyby wzrost kosztów terapii.</p> <p>W perspektywie państwa 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>
Telaprewir			
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”	Stanowisko RP Nr 21/2015 z dnia 18.02.2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 13/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.	<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"> • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera, • wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T. 	<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</p>

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<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% PeglFN+RBV) (...) 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PeglFN+RBV) (...), 54--59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PeglFN+RBV) (...), 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PeglFN+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 obowiązującego programu lekowego o dorosłych z genotypem 1. Wymaga jednak zmian, które umożliwiłyby jego realizację (...).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Brzmienie wnioskowanych zmian w programie lekowym tylko w ograniczonym stopniu zapewni zwiększenie dostępności do świadczenia dla zakażonych pacjentów, mogących w wyniku zastosowania terapii uzyskać potencjalną korzyść zdrowotną.</p>
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”	Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.	<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 Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z PeglNF+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 PeglNF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T (...).</p> <p><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 PeglNF alfa+RBV.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><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 terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PeglNF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa (...).</p>
Boceprewir			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. Rekomendacja Prezesa	<p><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: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź</p>	<p><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</p>

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	<p>po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) 1.Terapia trójlekowa z boceprevirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1 HCV w porównaniu z terapią dwulekową: pegylowanym interferonem alfa (Peg INF) + Ribawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy (...),</p> <p>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 (...),</p> <p>3.Przedstawiona technologia nie uwzględnia leczenia pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6 (...),</p> <p>4.Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej omawianego programu lekowego (...),</p> <p>5.Kontrowersje wzbudza również kwalifikacja chorych z brakiem zwłóknienia wątroby lub we wczesnych fazach zwłóknienia do terapii trójlekowej (...),</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>2. w skali Scheuera</p> <p>o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że ze względu na przedstawione wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii, które nie odnoszą się w pełni bezpośrednio do populacji podanej we wnioskowanym wskazaniu i mają istotne ograniczenia metodologiczne nie uzasadniają proponowanego wpływu na budżet płatnika i w związku z tym nie można wydać pozytywnej decyzji. Na podstawie badań nie ma możliwości pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wnioskowanej populacji. Badania przedstawione do oceny zostały przeprowadzone w celu oceny efektywności klinicznej bocepreviru w populacji ogólnej, a ocena efektywności klinicznej terapii w populacji docelowej została oparta na analizie post-hoc, co jest istotnym ograniczeniem uzyskanych wyników. 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 (...).</p>
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprevir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.	<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 (boceprevir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+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 (...).</p> <p><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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprevir, 200mg, kaps. Twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><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.</p>
Rybawiryna			

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna) 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 leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.</p>
Interferon pegylowany			
<p>W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.</p>	<p><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.</p> <p><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, obarczona 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 1 rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	

Zródło: 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 biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

Źródło: AOTMiT-OT-4351-5/2015

Epidemiologia

Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 000 osób. Rocznie rozpoznaje się w Polsce około 2 000 nowych zakażeń HCV.

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 r. wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 r. 57,5%. 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%). Według innego źródła w Polsce genotyp 1 występuje u ok. 80% chorych zakażonych HCV.

Źródło: Chlabicz 2008, Stańczak 1999, AOTMiT-OT-4351-5/2015

Według opinii [REDAKTOWANE] u 1 200 osób stosowanoby ocenianą technologię po objęciu jej refundacją.

Etiologia i patogenez

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 przetoczzonej 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 2011, Flisiak 2011, AOTM-RK-4351-2/2012, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

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, żółtaczka, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększenie śledziony.

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

Źródło:

Szczeklik 2011, Flisiak 2011, Shepard 2005, AOTM-RK-4351-2/2012, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

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.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 2. 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 przeszłowa	marskość

Tabela 3. 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 martwiczko-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

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 martwiczko-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 przewlekle 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 cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiramię.

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. 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: Szczekliak 2011, Chayama 2011, Ge 2009; Suppiah 2009, Baszczuk 2012, AOTM-RK-4351-2/2012, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

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).

Źródło: Szczeklik 2014, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

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 rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu 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 zwalczyć zakażenie.

Źródło: Szczeklik 2011, Ge 2009, Martinot-Peignoux 1995, AOTM-RK-4351-2/2012, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	„Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji RNA i formowania wirionów HCV. Biochemiczne potwierdzenie zahamowania NS5A przez ledipaswir nie jest aktualnie możliwe, ponieważ NS5A nie ma funkcji enzymatycznej. Badania in vitro selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że ledipaswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania. Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, 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. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA”.

Źródło: Zlecenie MZ, ChPL Harvoni

2.5.1. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17.11.2014 r.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu Harvoni to jedna tabletką raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia</p> <p><u>Zalecany czas trwania leczenia produktem Harvoni oraz zalecane równoczesne stosowanie rybawiryny u określonych podgrup pacjentów z pWZW C genotyp 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci bez marskości wątroby <ul style="list-style-type: none"> ✓ 12 tygodni <ul style="list-style-type: none"> - 8 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych , - 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku pacjentów uprzednio leczonych, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne ▪ Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby <ul style="list-style-type: none"> ✓ 24 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> - 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewie kie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia ▪ Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby lub pacjenci oczekujący na przeszczepienie lub po przeszczepieniu wątroby <ul style="list-style-type: none"> ✓ 24 tygodnie
Zarejestrowane wskazania	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych (pacjenci z genotypem 1, 3 oraz 4).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (rdzeń tabletki: kopowidon, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu; otoczka: a kohol poluwinylowy, dwutlenek tytanu, makrogol 3350, ta k, lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF) oraz równoczesne podawanie z rozuwastatyną lub ziołem dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Produkt leczniczy Harvoni został zarejestrowany przez FDA 10.10.2014 r.

W Europie, oprócz wnioskowanej prezentacji, dostępna jest także wielkość opakowania 3x28 tabletek powlekanych.

Źródło:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003850/human_med_001813.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 16.06.2015 r.)
- ChPL Harvoni
- <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418365.htm> (dostęp: 16.06.2015 r.)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR - All Authorised presentations/human/003850/WC500177994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003850/WC500177994.pdf) (dostęp: 16.06.2015 r.)

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

2.5.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: Dokumentacja wniosku

Tabela 7. Najważniejsze elementy projektu programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”

Nazwa programu	„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku ≥ 18 lat, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, ▪ obecność genotypu 1 HCV, ▪ obecność przeciwciał anti-HCV, ▪ zmiany zapalne i włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a w obrazie histopatologicznym wątroby ~ nie dotyczy świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. <p>Od wykonania biopsji wątroby można odstąpić i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wynk badania elastograficznego u świadczeniobiorców z niewyrównaną marskością wątroby lub z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego.</p> <p>Sofosbuwir z ledipaswirem w ramach programu może być stosowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bez rybawiryny w leczeniu świadczeniobiorców posiadających wyrównaną funkcję wątroby, ▪ w skojarzeniu z rybawiryną u świadczeniobiorców z niewyrównaną marskością wątroby.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą, ▪ niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV, ▪ konieczność przyjmowania leków, zwłaszcza silnych induktorów glikoproteiny-P w jelitach, mogących obniżyć aktywność osoczną leków przyjmowanych w ramach programu, ▪ ciąża lub karmienie piersią, ▪ inne przeciwwskazania do stosowania sofosbuwiru określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ▪ inne przeciwwskazania do stosowania pozostałych leków dostępnych w ramach programu określone w odpowiednich Charakterystykach Produktów Lecznicznych, jeżeli stanowią one niezbędny element terapii.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujawnienie okoliczności określonych w punkcie dot. kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu, w trakcie leczenia, ▪ działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w opinii lekarza prowadzącego terapię, lub ✓ zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Dawkowanie i sposób podawania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuwir i ledipaswir podawane są w postaci jednej tabletki powlekanej zawierającej 400 mg sofosbuwiru i 90 mg ledipaswiru, które stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ bez rybawiryny u świadczeniobiorców z wyrównaną funkcją wątroby, ✓ w skojarzeniu z rybawiryną u świadczeniobiorców z niewyrównaną marskością wątroby, ▪ sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem podaje się raz dziennie w postaci jednej tabletki, ▪ nie należy stosować redukcji dawek przyjmowanego leku, ▪ dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z sofosbuwirem i ledipaswirem: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała < 75 kg, ✓ 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała ≥ 75 kg; ▪ czas trwania terapii lekiem zawierającym sofosbuwir i ledipaswir: <ul style="list-style-type: none"> ✓ u świadczeniobiorców bez marskości wątroby wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni (u świadczeniobiorców uprzednio nieleczonych oraz u świadczeniobiorców z nieskutecznością uprzedniego leczenia z wykorzystaniem PeglNF, w tym również leczonych z wykorzystaniem BOC lub TPV, • 24 tygodnie (u świadczeniobiorców z nieskutecznością uprzedniego leczenia z wykorzystaniem PeglNF, w tym również leczonych z wykorzystaniem BOC lub TPV, • u świadczeniobiorców uprzednio nieleczonych z wyjściową wiremią poniżej 6 milionów IU/ml, u których w 6 tygodniu leczenia wiremia była nieoznaczalna można zakończyć leczenie po 8 tyg., ✓ u świadczeniobiorców z wyrównaną marskością wątroby wynosi 24 tygodnie, ▪ czas trwania terapii lekiem zawierającym sofosbuwir i ledipaswir w skojarzeniu z rybawiryną u świadczeniobiorców z niewyrównaną marskością wątroby wynosi 24 tygodnie.
Monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 1. dniu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ oznaczenie poziomu AIAT, ✓ morfologia krwi, ✓ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym, ▪ w 2., 4., 6., 8., 12., 16., 24. tyg: <ul style="list-style-type: none"> ✓ oznaczenie poziomu AIAT, ✓ morfologia krwi, ▪ na zakończenie leczenia – w 8., 12. lub 24. tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ oznaczenie poziomu AIAT, ✓ morfologia krwi, ✓ oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową, ▪ po 24. tyg od zakończenia leczenia – w 32., 36. lub 48. tyg.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową.

Źródło: Dokumentacja wniosku

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 13.05.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2014–2015. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *Department of Veterans Affairs (DVA)* oraz *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*, Polskiej Grupy Ekspertów HCV, natomiast z roku 2014: *American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*).

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

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2015),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (DVA 2015, CASL 2015, EASL 2015, AASLD/IDSA 2014),
- wytyczne CASL 2015 podkreślają dodatkowo, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, podobnie jak wytyczne PGE HCV z 2015 r.

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.

Najnowsze wytyczne (z 2015 r. oraz AASLD/IDSA z grudnia 2014 r.) wymieniają ledipaswir+sofosbuwir (LDV+SOF) oraz ledipaswir+sofosbuwir+rybawiryna (LDV+SOF+RBV) jako jedne z rekomendowanych schematów leczenia osób z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypie 1. Schemat z dodatkiem rybawiryny (RBV) jest rekomendowany najczęściej w przypadkach osób z marskością wątroby lub w schematach leczenia dla osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.

Wytyczne WHO z 2014 r. zalecają leczenie tj. PegINF+RBV oraz BOC/TPV+PegINF+RBV (podkreślają również, że sofosbuwir oraz symeprewir są nowymi lekami, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym czasem stosowania, czy mniejszą ilością działań niepożądanych. Również wytyczne polskie, PGE HCV z 2015 r., wskazują na możliwość zastosowania m.in. schematów trójlekowych zawierających boceprewir, telaprewir, czy symeprewir. Natomiast wytyczne (tj. CASL 2015, AASLD/IDSA z grudnia 2014 r.) wskazują na to, że nie jest dłużej rekomendowane leczenie takimi schematami jak:

- CASL 2015: PegINF+RBV, PegINF+RBV+TPV/BOC (dopuszczalne jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony), SMV+PegINF+RBV, oraz
- AASLD/IDSA 2014: żaden ze schematów zawierających PegINF (m.in. PegINF+RBV+SMV/SOF/TPV/BOC, PegINF+RBV), monoterapia (PegINF, RBV lub DAA) oraz żaden ze schematów zawierający symeprewir (SMV) oraz parytaprewir (PTV).

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2015	<p>Rekomendacje leczenia WZW typu C. <u>Wg rekomendacji PGE HCV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących, ▪ należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, ▪ w pierwszej kolejności powinno leczyć się m.in. osoby: z włóknieniem wątroby (F≥3), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych (zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki), z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (m.in., błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia), ▪ interferony alfa nie powinny być stosowane m.in. u osób z niewyównaną marskością wątroby, ▪ dopuszcza się możliwość stosowania innych, niż wymienione w wytycznych, leków z grupy DAA po uzyskaniu stosownej rejestracji EMA lub FDA, zgodnie z ich Charakterystyką Produktu Leczniczego. W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ PegIFNα + RBV, ✓ PegIFNα + RBV + DAA, oraz ✓ DAA + DAA +/- DAA +/- RBV. <p>Leczenie osób z WZW C HCV o genotypie 1 oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ włóknieniem wątroby na poziomie F1-F2: BOC+PegIFNα+RBV, DCV+ASV, PTV_R+OBV+DSV, PTV_R+OBV+DSV+RBV, SOF+DCV, SOF+LDV, TPV+PegIFNα+RBV, SMV+PegIFNα+RBV lub SOF+PegIFNα+RBV, ▪ zaawansowane włóknieniem wątroby (F3-F4) oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN: DCV+ASV, PTV_R/OBV+DSV, PTV_R+OBV+DSV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, SOF+LDV, SOF+RBV lub SOF+SMV+/-RBV, ▪ niewyównaną marskością wątroby: SOF+LDV+RBV.
Europa	EASL 2015	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C. <u>Wg rekomendacji EASL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u wszystkich pacjentów, wcześniej leczonych lub nie, z wyrównaną lub niewyrównaną marskością wątroby powinno rozważyć się rozpoczęcie terapii, pierwszeństwo w leczeniu powinno być zapewnione osobom ze stopniami zwłóknienia F3 oraz F4 w skali Metavir, u osób ze zwłóknieniem F2 leczenie jest uzasadnione, natomiast w przypadku osób ze zwłóknieniem F0-F1 (oraz bez pozawątrobowych manifestacji choroby), podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie biorąc pod uwagę specyficzne wskazania, ▪ pierwszeństwo w leczeniu powinny mieć osoby z: koinfekcją HIV lub HBV, przed lub po przeszczepieniu wątroby, ze znaczącymi objawami pozawątrobowymi (m.in. objawowym zapaleniem naczyń związanym z krioglobulinemia mieszaną spowodowaną zakażeniem HCV, nefropatią spowodowaną kompleksami immunologicznymi związanymi z zakażeniem HCV) oraz z wyniszczającym zmęczeniem, ▪ pierwszeństwo w leczeniu powinny mieć również osoby, w przypadku których istnieje ryzyko przeniesienia wirusa HCV na inne osoby (m.in. osoby zażywające narkotyki dożylnie, homoseksualiści płci męskiej o ryzykownych zachowaniach seksualnych, kobiety chcące zajść w ciążę, pacjenci hemodializowani), niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby, ▪ leczenie nie jest wskazane u osób z ograniczoną przewidywaną długością życia spowodowaną chorobami niezwiązanymi z pWZW C, ▪ pacjenci z niewyównaną marskością wątroby powinni być niezwłocznie leczeni schematami bez interferonu, ▪ wytyczne podkreślają, że zastosowanie schematów z PegINF alfa oraz RBV jest kategoriycznie przeciwwskazane w grupie osób z niewyównaną marskością wątroby, dodatkowo nie zaleca się użycia schematu PTV_R+OBV+DSV u osób z niewyównaną marskością wątroby w stopniu C (w skali CTP), a u osób z niewyównaną marskością w stopniu B, schemat ten jest testowany, ▪ punktem końcowym dla terapii jest niewykrywalny HCV RNA w 12 oraz 24 tyg. leczenia (SVR12/SVR24). <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF+PegINF+RBV, ▪ SMV+PegINF+RBV, ▪ SOF+LDV, ▪ PTV_R+OBV+DSV,

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF+SMV, lub ▪ SOF+DCV.
Kanada	CASL 2015	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p><u>Wg rekomendacji CASL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie powinno być rozważone u wszystkich osób z WZW typu C, ▪ osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-4 powinni być objęci szczególnym zainteresowaniem z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia m.in. niewydolności wątroby, czy też raka wątrobowokomórkowego, ▪ leczenie osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F1-2 powinno być również rozpatrzone, ponieważ progresja może oznaczać mniejszą szansę na osiągnięcie SVR, ▪ schematy zawierające PegINF+RBV są mocno przeciwwskazane, ale nie absolutnie, m.in. u osób z niewyrównaną marskością wątroby, ▪ 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). <p><u>Leczenie osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ os. z genotypem HCV 1a, zarówno bez, jak i z marskością wątroby: SOF+LDV (12 tyg., ew. 8 tyg. – gdy poziom wyjściowego HCV RNA < 6 mln IU/ml i osoba bez marskości wątroby), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg.), ▪ os. z genotypem HCV 1b, bez marskości wątroby: SOF+LDV (12 tyg., ew. 8 tyg. – gdy poziom wyjściowego HCV RNA < 6 mln IU/ml), PTV_R+OBV+DSV (12 tyg.), ▪ os. z genotypem HCV 1b, z marskością wątroby: SOF+LDV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg.). <p><u>Leczenie alternatywne osób wcześniej nieleczonych:</u> SOF+SMV, SOF+PegINF+RBV lub SMV+PegINF+RBV.</p> <p><u>Leczenie osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ os. z genotypem HCV 1a, bez marskości wątroby: SOF+LDV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg.), ▪ os. z genotypem HCV 1a, z marskością wątroby: SOF+LDV+RBV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12-24 tyg.), ▪ os. z genotypem HCV 1b, bez marskości wątroby: SOF+LDV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV (12 tyg.), ▪ os. z genotypem HCV 1b, z marskością wątroby: SOF+LDV+RBV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg.). <p><u>Leczenie alternatywne osób wcześniej leczonych:</u> SOF+SMV, SOF+PegINF+RBV lub SMV+PegINF+RBV (dodatkowo: LDV+SOF dla osób z marskością wątroby – oba genotypy: 1a, 1b).</p> <p><u>Schematy obecnie nierekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PegINF+RBV, ▪ PegINF+RBV+TPV/BOC, ▪ SMV+PegINF+RBV.
Stany Zjednoczone	DVA 2015	<p>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p><u>Wg wytycznych DVA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, oraz u wybranych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, czekającym na przeszczepienie wątroby, biorców przeszczepów narządowych oraz pacjentów z poważnymi objawami pozawątrobowymi ▪ 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, ▪ FDA zaaprobowало 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. <p><u>Leczenie osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u os. bez marskości wątroby: LDV+SOF (12 tyg., ew. 8 tyg. – u os. z wyjściowym poziomem HCV RNA < 6 mln IU/ml), PTV_R +OBV+DSV (12 tyg., dla os. z genotypem HCV 1a do tej opcji dodać RBV); ▪ u os. z marskością wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ✓ stopień A w skali CTP: LDV+SOF+/-RBV (12 tyg.), PTV_R +OBV+DSV+RBV (12 tyg., u os. z genotypem HCV 1a rozważyć 24 tyg.); ✓ stopień B lub C w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.). <p><u>Leczenie osób z genotypem 1, wcześniej leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u os. bez marskości wątroby: LDV+SOF+/-RBV (12 tyg.), PTV_R +OBV+DSV (12 tyg., dla os. z genotypem HCV 1a do tej opcji dodać RBV), ▪ u os. z marskością wątroby:


„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>✓ stopień A w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), LDV+SOF (24 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg. dla osób z genotypem HCV 1b, 12 tyg. (można rozważyć 24 tyg. leczenia) dla osób z genotypem HCV 1a u osób po niepowodzeniu leczenia z nawrotem oraz częściowa odpowiedzią na leczenie oraz 24 tyg. dla osób z genotypem HCV 1a oraz całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie),</p> <p>✓ stopień B lub C w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.).</p> <p><u>Alternatywa leczenia dla osób bez marskości wątroby oraz z marskością wątroby w stopniu A:</u> SOF+SMV+/-RBV oraz dodatkowo, dla os. po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV) oraz marskością wątroby w stopniu A w skali CTP: PTV_R+OBV+DSV+RBV (24 tyg. jeśli dotyczy osób z genotypem HCV 1a, które przy poprzedniej terapii uzyskały brak odpowiedzi na leczenie).</p> <p><u>Dodatkowe rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u osób z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią zawierająca bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAA – ang. <i>Direct Antiviral Agents</i>), zaleca się stosowanie: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), ▪ u osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej inhibitory NS3/4 (m.in. BOC, TPV, SMV, PTV) można rozważyć zastosowanie: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), ▪ leczenie osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej SOF: LDV+SOF +/-RBV (12 tyg.).
Stany Zjednoczone	AASLD/IDSA 2014 (grudzień)	<p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</p> <p><u>Wg rekomendacji AASLD/IDSA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV – najwyższym priorytetem leczenia powinny być objęte osoby z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) i marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir), ze względu na najwyższe ryzyko wystąpienia poważnych powikłań zakażenia HCV; wysokim priorytetem leczenia powinny być objęte osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F2 z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań; pierwszeństwem powinny być również objęte osoby tj. biorców przeszczepów narządowych, czy osoby z pozawatrobową manifestacją zakażenia HCV, ▪ schematy zawierające interferony są niezalecane do użycia m.in. u osób z niewyrównaną marskością wątroby, ▪ celem terapii antywirusowej w przypadku WZW typu C jest wyleczenie, czyli osiągnięcie SVR. <p>Rekomendowane leczenie u osób z genotypem 1 HCV jest podzielone na dwie części – ze względu na podtyp genotypu 1a lub 1b. Wg wytycznych AASLD/IDSA osoby z genotypem 1a są bardziej predysponowane do nawrotów zakażenia. U osób, u których nie można stwierdzić jednoznacznie nosicielstwa 1a. czy 1b, leczenie powinno odbywać się wg schematów dla osób z genotypem 1a.</p> <p><u>Leczenie osób z genotypem HCV 1a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ os. wcześniej nieleczone: LDV+SOF (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV +RBV (12 tyg. – os. bez marskości wątroby, 24 tyg. – os. z marskością wątroby) lub SOF+SMV (12 tyg. – os. bez marskości, 24 tyg. – os. z marskością), ▪ os. wcześniej leczone, bez marskości wątroby (czas terapii: 12 tyg.): LDV+SOF, PTV_R+OBV+DSV+RBV lub SOF+SMV+/-RBV. <p><u>Leczenie osób z genotypem HCV 1b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ os. wcześniej nieleczone: LDV+SOF (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV (12 tyg.; gdy os. z marskością, do tej opcji dodać RBV) lub SOF+SMV (12 tyg. – os. bez marskości, 24 tyg. – os. z marskością), ▪ os. wcześniej leczone, bez marskości wątroby (czas terapii: 12 tyg.): LDV+SOF, PTV_R+OBV+DSV lub SOF+SMV+/-RBV. <p><u>Leczenie osób z genotypem 1 HCV, wcześniej leczonych, z wyrównaną marskością wątroby (opcje takie same dla obu podtypów HCV 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDV+SOF (24 tyg.), LDV+SOF+RBV (12 tyg.), PTV_R+OBV+DSV+RBV (12 tyg. – podtyp HCV 1a, 24 tyg. – podtyp HCV 1b) lub SOF+SMV+/-RBV (24 tyg.). <p><u>Leczenie osób z genotypem 1 HCV, z niewyrównaną marskością wątroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDV+SOF+RBV (12 tyg.), ▪ LDV+SOF (24 tyg. – osoby z anemią lub nietolerancją RBV), ▪ LDV+SOF+RBV (24 tyg. – osoby po niepowodzeniu terapii zawierającej SOF). <p><u>Leczenie nierekomendowane u os. z genotypem 1, wcześniej nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF+RBV (24 tyg.), ▪ PegINF+RBV+/-SOF/SMV/TPV/BOC (12-48 tyg.), oraz ▪ monoterapia z: PegINF, RBV lub DAA. <p><u>Leczenie nierekomendowane u os. z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią zawierającą inh bitor proteazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ żaden ze schematów zawierających PegINF, w tym: PegINF+RBV+ SMV/SOF/TPV/BOC, PegINF+RBV, ▪ monoterapia: PegINF, RBV lub DAA,

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> żaden ze schematów leczenia zawierający SMV lub PTV. <p><u>Dodatkowe rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> os. z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby po niepowodzeniu terapii zawierającej sofosbuwir: LDV+SOF+/-RBV (24 tyg.), os. bez marskości wątroby, niezależnie od podtypu HCV 1, po niepowodzeniu terapii trójlekowej (PegINF+RBV+PI): LDV+SOF (12 tyg.), os. z marskością wątroby, niezależnie od podtypu HCV 1, po niepowodzeniu terapii trójlekowej (PegINF+RBV+PI): LDV+SOF (24 tyg.) lub LDV+SOF+RBV (12 tyg.).
Ogólnopolskie	WHO 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</p> <p><u>Wg wytycznych WHO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV, u osób z niewyrównaną marskością wątroby (stopień B w skali CTP lub wyżej) ryzykowne jest leczenie schematami zawierającymi INF lub PegINF z powodu na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji zagrażających życiu lub progresji niewyrównania marskości wątroby prowadzącej do śmierci. <p><u>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PegINF+RBV – podkreślają, że interferon pegylowany jest bardziej efektywny niż niepegylowany, BOC/TPV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1 - u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). <p><u>WHO zwraca również uwagę na nowe leki</u>, 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"> sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+PegINF (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV), symeprewir (SMV): SMV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z genotypem wirusa 1b oraz u osób z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV).

Tabela 9. 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	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> PegINF+RBV – 35%, PegINF+RBV+TPV – 35%, PegINF+RBV+SMV – 5%, PegINF+RBV+BOC – 10%, nINF+RBV – 2%, rINF+RBV – 1%, brak aktywnego leczenia – 12%. 	<ul style="list-style-type: none"> brak aktywnego leczenia, PegINF+RBV, PegINF+RBV+TPV, PegINF+RBV+BOC, nINF+RBV, rINF+RBV. 	<ul style="list-style-type: none"> nINF + RBV (skuteczność ok. 15%) 	<p>Za najskuteczniejsze należy uznać technologie dopuszczone w Polsce do obrotu, ale nierfundowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> PTV_R+OBV+DSV+/-RBV, SOF+SMV+/-RBV, SOF+DCV+/-RBV, SOF+LDV+/-RBV. 	<ul style="list-style-type: none"> SOF+LDV+/-RBV, PTV_R+OBV+DSV+/-RBV, SOF+SMV+/-RBV, SOF+DCV+/-RBV.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (załącznik B.2.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990896325	1113.1, inh bitory proteazy - boceprevir	11156,52	11714,35	11714,35	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp.a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	47,52	49,9	49,9	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	95,04	99,79	99,79	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	142,56	149,69	149,69	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	405	425,25	425,25	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	311,85	311,85	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	712,8	748,44	748,44	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	891	935,55	935,55	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1	1 zest.	5909991039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatne	0

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
	mg/0,5 ml								
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990043798	1075.0, Ribavirinum	1261,98	1325,08	1324,9	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1075.0, Ribavirinum	1893,02	1987,67	1987,34	bezpłatne	0
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1577,26	1656,12	1656,12	bezpłatne	0
Symeprevirum	Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	1132.0, inh bitory proteazy - symeprewir	9838,8	10330,74	10330,74	bezpłatne	0
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	1113.2, inh bitory proteazy - telaprewir	9838,8	10330,74	10330,74	bezpłatne	0

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano terapię dwulekową pegylovanym interferonem i rybawiryną oraz terapię dwulekową w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, u pacjentów z genotypem 1 HCV, finansowane są: terapia dwulekowa z pegylovanym interferonem i rybawiryną (PegINF + RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem, telaprewirem bądź symeprewirem. Należy przy tym zaznaczyć, iż na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Harvoni, kształt programu lekowego różnił się od tego aktualnie obowiązującego tj. w obecnym programie, w kryteriach kwalifikacji do terapii zawierającej schematy trójlekowe nie zawarto ograniczenia do populacji pacjentów z określonym stopniem włóknienia wątroby czy genotypem IL28B, a dodatkowo do programu włączono symeprewir, który w obecnym kształcie programu lekowego stosuje się w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną.

Według opinii [redacted], schematami leczenia, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, są głównie schematy: PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+TPV/BOC.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy należy uznać za zasadny.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>„W zależności od spełnienia określonych kryteriów refundacyjnych dotyczących wcześniejszego leczenia schematy zawierające SOF będą stanowić alternatywę terapeutyczną u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dotycząc nieleczonych dla: <ul style="list-style-type: none"> ○ standardowej terapii dwulekowej PegIFNα + RBV, ○ terapii trójlekowej (dotyczy wyłącznie chorych z wariantem TT genu IL 28B): <ul style="list-style-type: none"> - PegIFNα + RBV + BOC, - PegIFNα + RBV + TPV • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej dla: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapii trójlekowej: <ul style="list-style-type: none"> - PegIFNα + RBV + BOC, - PegIFNα + RBV + TPV • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TPV dla: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku terapii przeciwwirusowej”. 	<p>„Aktualnie [przyp. AOTMiT – na dzień złożenia wniosku] w leczeniu przewlekłego WZW C z GT1 HCV dostępne są dwie aktywne formy terapii. Pierwsza to standardowa terapia dwulekowa złożona z PegIFNα oraz RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od stopnia włóknienia wątroby oraz genotypu IL 28B. W ramach terapii standardowej program lekowy dopuszcza również wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane. Niepegylowane IFN stosowane są jednak przy przeciwwskazaniach do zastosowania PegIFNα, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylovanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. Ponadto, w ramach istniejącego programu lekowego dostępna jest również terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TPV) do standardowej terapii dwulekowej (PegIFNα i RBV). Terapia trójlekowa może być stosowana jednak wyłącznie u pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach, • - uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu dla IL 28B”. 	<p>Wybór komparatorów wg analityków Agencji jest zasadny - zgodny z obowiązującą na dzień złożenia wniosku refundacyjną treścią programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawcy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo schematu ledipaswir + sofosbuwir +/- rybawiryna w populacji chorych z przewlekłym WZW typu C. Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, z których 3 oceniały skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem schematu LDV+SOF+/-RBV, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów zainfekowanych HCV genotyp 1, zaś w jednym opracowaniu oceniano zmianę jakości życia w trakcie leczenia.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną schematu ledipaswir+sofosbuwir w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Smith 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz nie otrzymali wsparcia finansowego</p>	<p>Cel: przegląd właściwości farmakologicznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa LDV+SOF w leczeniu pWZW C</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2014 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z zakażeniem HCV <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> LDV+SOF 	<p>Włączone badania: 3 badania RCT III fazy (ION-1, ION-2 oraz ION-3) oraz 1 badanie RCT II fazy (LONESTAR).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie LONESTAR: najniższy osiągnięty SVR12 to 95%, badanie ION-1: osiągnięcie SVR12 wyniosło 98-99% w ramieniu LDV+SOF oraz 97-99% w ramieniu LDV+SOF+RBV, badanie ION-2: osiągnięcie SVR12 wyniosło 94-99% w ramieniu LDV+SOF oraz 96-99% w ramieniu LDV+SOF+RBV, badanie ION-3: osiągnięcie SVR12 wyniosło 94% w ramieniu LDV+SOF (8 tyg.), 95% w ramieniu LDV+SOF (12 tyg.) oraz 93% LDV+SOF+RBV (8 tyg.). <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni LDV+SOF mogą doświadczać, m.in. bólów głowy, zmęczenia, bezsenności, nudności oraz biegunek. Odsetek osób, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane zależy od czasu trwania zastosowanej terapii (waha się od 67 do 82%), natomiast odsetek osób, z poważnymi działaniami niepożądanymi wahał się od 0 do 8% i również zależał od czasu trwania leczenia. <p>Wnioski autorów przeglądu: LDV+SOF wykazuje skuteczność w leczeniu pWZW typu C HCV o genotypie 1, wcześniej leczonych oraz nieleczonych, zarówno z, jak i bez marskości wątroby. Leczenie LDV+SOF daje wysokie wyniki SVR oraz małą ilość działań niepożądanych, w porównaniu do starszych schematów leczenia stosowanych w leczeniu pWZW C.</p>
<p>Tice 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Institute for Clinical and Economic Review otrzymuje fundusze z następujących źródeł: granty rządowe, organizacje non-profit, producenci z branży zdrowotnej.</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny literatury wykonany w celu ewaluacji skuteczności oraz wartości leczenia pWZW C schematami składającymi się z dwóch leków (lub więcej) z gr. DAA (ang. <i>Direct Antiviral Agents</i>).</p> <p>Synteza wyników: ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 9 września 2014 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na pWZW C, genotyp 1 <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Harvoni, Sovaldi, Olysio, Daklinza, 3D (PTV_R+OBV+DSV), 	<p>Włączone badania: Włączono 8 badań dotyczących produktu leczniczego Harvoni.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Odsetek chorych uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby z SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematu H8 – 0,948 [0,913; 0,976], schematu H12 – 0,985 [0,968; 0,997], schematu H24 – 0,984 [0,953; 0,997]. <p>Odsetek chorych uprzednio nieleczonych z marskością wątroby uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematu H12 – 0,946 [0,818; 0,993] schematu H24 – 0,939 [0,798; 0,993]. <p>Odsetek chorych bez marskości wątroby, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematu H12 – 0,977 [0,924; 1,00], schematu H24 – 0,989 [0,938; 1,00]. <p>Odsetek chorych z marskością wątroby, po niepowodzeniu uprzedniej terapii, uzyskujących SVR wyniósł dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematu H12 – 0,846 [0,712; 0,948], schematu H24 – 1,00 [0,846; 1,00]. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>W zależności od stosowanego schematu preparat Harvoni przyczyniał się do wystąpienia AE ogółem u 69-81% chorych, przy czym przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło jedynie <1% pacjentów. Spośród najczęstszych działań niepożądanych raportowano zmęczenie (21-24%), ból głowy (14-24%), bezsenność (5-9%), nudności (7-11%), biegunkę (7-10%). Nie stwierdzono przypadków anemii u pacjentów otrzymujących preparat Harvoni.</p>
CADTH 2015	<p>Cel: Ocena skuteczności oraz</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na pWZW C, 	<p>Włączone badania: Zidentyfikowano 5 badań RCT (ION-1, ION-2, ION-3, ELECTRON, LONESTAR) oraz 1 badanie jednoramienne (<i>Osinusi</i></p>

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>bezpieczeństwa zastosowania preparatów Holkira Pak oraz Harvoni u pacjentów z pWZW C zakażonych HCV 1.</p>	<p>genotyp 1</p> <p>Interwencja: •Harvoni, Holkira Pak.</p>	<p>2014).</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪odsetek chorych uprzednio nieleczonych uzyskujących SVR wyniósł: 68% po terapii Harvoni + RBV przez 6 tygodni, oraz od 93 do 100% po terapii Harvoni +/- RBV (8-24 tyg.), ▪odsetek chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii uzyskujących SVR wynosił od 94 do 100% po terapii Harvoni +/- RBV (12-24 tyg.). <u>Bezpieczeństwo</u> Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych wahało się w zakresie 0-8%, przy czym najczęściej zdarzenia te raportowano w ramieniu leczonym schematem H24. Działania niepożądane prowadziły do przedwczesnego zakończenia terapii u 0-4% chorych, z najwyższym odsetkiem u osób otrzymujących LDV+ SOF+RBV przez 12 tygodni. Anemię raportowano u 0-1% chorych otrzymujących interwencję bez RBV oraz u 8-12% pacjentów leczonych Harvoni w skojarzeniu z RBV. Wysypkę stwierdzono u 0-16%, natomiast depresję u 0-22% pacjentów – w obu przypadkach najwyższy odsetek zarejestrowano w grupie osób przyjmujących schemat LDV+SOF+RBV przez 12 tyg.</p>
<p>Yanoussi 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Cel: przegląd literatury oraz podsumowanie wiadomości na temat wpływu pWZW C oraz jego leczenia na subiektywne punkty końcowe oceniane przez pacjenta, związane z jakością życia w chorobie.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2014 r.</p>	<p>Populacja: •chorzy z zakażeniem HCV.</p> <p>Interwencja: •leczenie przeciwwirusowe</p>	<p>Włączone badania: 3 badania RCT III fazy: ION-1, ION-2, ION-3.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Z przeglądu literatury wynika, że pacjenci z pWZW C mają obniżoną subiektywną ocenę jakości życia, która dodatkowo spada podczas leczenia schematami trójlekowymi (zawierającymi interferon, rybawirynę oraz DAA pierwszej generacji) co wpływa niekorzystnie na przestrzeganie reżimu terapii oraz pośrednio na skuteczność leczenia oraz produktywność w pracy. Autorzy przeglądu twierdzą, że nowe schematy leczenia niezawierające INF, czy RBV, mają nie tylko bardzo dużą skuteczność kliniczną, ale dodatkowo podnoszą jakość życia pacjentów.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych: Medline (przez PubMed), EmBase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL), rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strona internetowa CRD, strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD, AGA, UEGF, IASL, BSG), a także strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykonano trzy odrębne przeglądy systematyczne obejmujące: schematy zawierające preparat Harvoni, terapię standardową oraz schematy zawierające boceprewir (BOC) lub telaprewir (TPV). Wyszukiwanie wnioskodawcy jest aktualne na dzień 3 lutego 2015 roku dla leku Harvoni, na dzień 10 lutego 2015 roku dla terapii standardowej oraz na dzień 19 lutego 2015 roku dla terapii zawierających schematy z BOC lub TPV.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 07 maj 2015 roku), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii wnioskodawcy. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono jedno dodatkowe badanie SIRIUS, opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego tj. 17 marca 2015 roku (data złożenia wniosku to 19 marca 2015 roku). Badanie SIRIUS zostało uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach uzupełnień. Ponadto nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – lek Harvoni

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni wirusem o genotypie 1, u których: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego lub ▪ stwierdzono niepowodzenie terapii z wykorzystaniem PegIFNα i RBV ▪ stwierdzono niepowodzenie terapii z wykorzystaniem BOC/TPV w skojarzeniu z PegIFNα i RBV 	Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których populację badaną stanowili: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów, ▪ pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani, ▪ pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV, ▪ pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV, ▪ wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC, ▪ narkomani, ▪ bezdomni; oraz w badaniach, w których: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci otrzymywali LDV i SOF jako osobne leki pod postacią osobnych tabletek. ▪ stosowano schematy leczenia inne niż zarejestrowane, np. H6, H6 +RBV. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono 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.	Brak uwag.
Interwencja	Terapia skojarzona z wykorzystaniem sofosbuwiru w dawce 400 mg oraz	-	Brak uwag.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	ledipaswiru w dawce 90 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki raz na dobę, w połączeniu lub bez RBV, przez okres od 8 tyg. do 24 tyg..		
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia standardowa oparta na leczeniu skojarzonym podawanym w zarejestrowanych schematach dawkowania, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - PegIFNα2a podawany w dawce 180 µg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce 1000 mg oraz 1200 mg u pacjentów z masą ciała odpowiednio <75 kg oraz ≥75 kg, - PegIFNα2b podawany w dawce 1,5 µg/kg raz na tydzień + RBV podawana w dobowej dawce od 800 mg do 1400 mg, w zależności od masy ciała pacjenta, ▪ TPV podawany w dawce 1125 mg 2 razy na dobę lub alternatywnie 750 mg, co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z terapią standardową (PegIFNα+RBV) w ramach zarejestrowanych schematów leczenia, tj. T12PR24, T12PR48 lub T12PR24/48 (schemat zależny od odpowiedzi), ▪ BOC podawany w dawce 800 mg 3 razy jako leczenie dodane to terapii standardowej (PegIFNα+RBV) i włączone po 4. tygodniu od jej rozpoczęcia schematów dawkowania zgodnych lub zbliżonych do schematów rejestracyjnych, tj.: PR4/PRB24, PR4/PRB44 oraz PR4/PRB24/PR20, ▪ brak leczenia przeciwwirusowego/placebo; 	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), - szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), - przełom wirusologiczny, - nawrót choroby, ▪ jakość życia w skali SF-36; • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ działania niepożądane ogółem, ▪ ciężkie działania niepożądane, ▪ działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania, ▪ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia. 	-	Brak uwag.
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, ▪ badania przeprowadzone u ludzi. 	-	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla preparatu Harvoni nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań RCT dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Harvoni w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 HCV:

- 3 badania fazy III: ION-1, ION-2 oraz ION-3
- 3 badania fazy II: ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Ponadto w celu przeprowadzenia porównawczej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z terapią standardową 2 lekową oraz z terapiami 3 lekowymi zawierającymi boceprewir lub telaprewir, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 24 RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej PegIFN α + RBV, w tym:
 - 1 badanie dla porównania PegIFN α względem leukocytafarmego IFN α ,
 - 2 badania dla porównania PegIFN α względem rIFN α ,
 - 8 badań porównujących ze sobą PegIFN α 2a z PegIFN α 2b,
 - 13 badań porównujące PegIFN α względem terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.
- 12 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na proteazach wirusowych I generacji, w tym:
 - 8 badań dla TPV,
 - 4 badania dla BOC.

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy wnioskodawcy – lek Harvoni (badania III fazy)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ION – 1 Sponsor badania: Gilead Sciences	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne badanie III fazy - wieloośrodkowe (USA, Europa); - randomizacja: tak w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV i marskość wątroby - zaślepienie: nie; - hipoteza badawcza: <i>superiority</i> w stosunku do grupy historycznej - okres obserwacji: Schematy H12, H12 +RBV: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg. Schematy H24, H24 +RBV: 24 tyg./obserwacja do 36 tyg.; - analiza wyników: pop. mITT 	<p>LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie</p> <p>RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq75kg)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek: \geq18 lat; - Przewlekłe WZW C ; - Poziom HCV RNA \geq10 000IU/ml oznaczony podczas screeningu; - Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV; - Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; - Parametry laboratoryjne podczas screeningu: poziom ALT lub AST \leq10xULN, Hgb \geq12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi \geq50 000 komórek/mm³, INR \leq1,5, a białka \geq3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej \leq1,5xULN, HbA1c \leq8,5%, klirens kreatyniny \geq60 ml/min, INR \leq1,5xULN; - Przewlekłe EKG; - U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji); - Ustalenie marskości wątroby (biopsja/FibroTest), zgodnie z protokołem, liczba pacjentów z marskością wątroby nie mogła przekraczać 20% badanej populacji; - Zgoda na stosowanie antykoncepcji; - Ogólnie dobry stan zdrowia. 	<p>I-rzędowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: SVR4, odsetek pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia, HCV RNA <25 IU/ml w 2, 4 i 12 tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, zdarzenia niepożądane, zaburzenia hematologiczne)</p>
ION – 2 Sponsor badania: Gilead Sciences	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne badanie III fazy - wieloośrodkowe (USA); - randomizacja: tak; w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV, marskość wątroby i odpowiedź na wcześniejszą terapię (nawrót/przełom) 	<p>LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletkie) doustnie, 1 raz dziennie</p> <p>RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów \geq75kg)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek: \geq18 lat; - Przewlekłe WZW C ; - Poziom HCV RNA \geq10 000IU/ml oznaczony podczas screeningu; - Niepowodzenie terapii PEG/RBV \pm inhibitor proteaz (NS3/4A), nie z powodu działań niepożądanych; - Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b; - Parametry laboratoryjne 	<p>I-rzędowy PK: SVR12 (<25 IU/ml)</p> <p>Pozostałe PK: SVR4 i 24, odsetek pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia i, odsetek pacjentów z normalizacją ALT w 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu leczenia, HCV RNA <25 IU/ml</p>

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>wirusologiczny vs brak odpowiedzi)</p> <p>- zaślepienie: nie;</p> <p>- hipoteza badawcza: <i>superiority</i> w stosunku do grupy historycznej</p> <p>- okres obserwacji: Schematy H12, H12 +RBV: 12 tyg./obserwacja do 36 tyg.</p> <p>Schematy H24, H24 +RBV: 24 tyg./obserwacja do 48 tyg.;</p> <p>- analiza wyników: pop. mITT</p>		<p>podczas screeningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times \text{ULN}$, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;</p> <p>- U pacjentów z marskością wątroby, w celu wykluczenia raka wątrobowokomórkowego, wymagane jest obrazowanie wątroby (w ciągu 6 miesięcy od 1 dnia przyjmowania interwencji);</p> <p>- Ustalenie marskości wątroby (biopsja/F broTest);</p> <p>- Ogólnie dobry stan zdrowia.</p>	<p>w 2, 4 tygodniu leczenia i na końcu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, zdarzenia niepożądane, zaburzenia hematologiczne)</p>
<p>ION – 3</p> <p>Sponsor badania: Gilead Sciences</p>	<p>- prospektywne badanie III fazy</p> <p>- wieloośrodkowe (USA);</p> <p>- randomizacja: tak; w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na genotyp HCV</p> <p>- zaślepienie: nie;</p> <p>- hipoteza badawcza: <i>superiority</i> w stosunku do grupy historycznej oraz <i>noninferiority</i></p> <p>- okres obserwacji: Schematy H8, H8 +RBV: 8 tyg./obserwacja do 20 tyg.</p> <p>Schemat H12: 12 tyg./obserwacja do 24 tyg.</p> <p>- analiza wyników: pop. ITT</p>	<p>LDV w dawce 90 mg + SOF w dawce 400 mg (połączenie dwóch leków w jednej tabletki) doustnie, 1 raz dziennie</p> <p>RBV w dawce zależnej od wagi pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75kg)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- Wiek: ≥ 18 lat;</p> <p>- Przewlekłe WZW C;</p> <p>- Poziom HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml oznaczony podczas screeningu;</p> <p>- Pacjenci wcześniej nieleczeni;</p> <p>- Genotyp 1a, 1b lub 1a/1b;</p> <p>- Brak marskości wątroby;</p> <p>- Parametry laboratoryjne podczas screeningu: poziom ALT lub AST $\leq 10 \times \text{ULN}$, Hgb ≥ 12 g/dl (mężczyźni) i 11 g/dl (kobiety), płytek krwi $\geq 50\ 000$ komórek/mm³, albuminy ≥ 3 g/dl, bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, HbA1c $\leq 8,5\%$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, INR $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;</p> <p>- Prawidłowe EKG;</p> <p>- BMI ≥ 18 kg/m².</p>	<p>I-rzędowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: SVR4, HCV RNA <25 IU/ml w 2 i 4 tygodniu leczenia, wystąpienie przełomu wirusologicznego, nawrót infekcji, lekooporność, bezpieczeństwo (przerwanie terapii, zdarzenia niepożądane, zaburzenia hematologiczne)</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie odnalezione badania dla produktu leczniczego Harvoni opisano, jako randomizowane badania kliniczne, przy czym tylko jedno (SIRIUS) przeprowadzono metodą podwójnego zaślepienia, pozostałe natomiast przeprowadzono metodą otwartej próby. Prawidłowy opis metody randomizacji przedstawiono wyłącznie w trzech pracach (ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS). W każdym z badań przedstawiono liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji. Ocena punktacji w skali Jadad według autorów przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest następująca:

- ION-1, ION-2, ION-3 oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad,
- ELECTRON, LONESTAR oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad,
- SIRIUS oceniono na 5/5 pkt w skali Jadad.

Cztery prace (ION-1, ION-2, ION-3, SIRIUS) stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne, do jednej (ELECTRON) rekrutowano pacjentów w dwóch ośrodkach z Nowej Zelandii, zaś kolejna (LONESTAR) była jednoośrodkowym badaniem przeprowadzonym w USA. Wszystkie prace zostały zaprojektowane w celu wzajemnego porównania schematów stosowania preparatu Harvoni różniących się pod względem czasu trwania leczenia oraz równoczesnego stosowania RBV. W każdej z prac preparat Harvoni składający się z 400 mg SOF oraz 90 mg LDV podawano raz dziennie. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

2226 pacjentów, przy czym liczebność próby w poszczególnych badaniach wahała się od 440 do 865 w badaniach III fazy oraz od 19 do 155 pacjentów w badaniach fazy II.

W dwóch badaniach III fazy (ION-1 i ION-3) oceniano skuteczność preparatu Harvoni u osób dotychczas nieleczonych, z których w jednym (ION-1) rekrutowano pacjentów bez względu na obecność marskości wątroby, zaś w drugiej (ION-3) uczestniczyli wyłącznie chorzy bez marskości wątroby. Ostatecznie, odsetek osób z marskością wątroby w badaniu ION-1 wyniósł 16%. Pierwsza z prac (ION-1) zaprojektowano jako 4-ramienną próbę kliniczną porównującą ze sobą dwa schematy leczenia różniące się czasem trwania terapii (12 vs 24 tyg.), każdy w skojarzeniu z lub bez RBV. W drugiej z prac (ION-3) w ramach trzech ramion oceniano 8-tygodniowe schematy podawania leku w skojarzeniu z lub bez RBV, a także schemat obejmujący stosowanie Harvoni przez 12 tygodni bez podawania RBV.

W trzecim z badań III fazy (ION-2) rekrutowano chorych po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia przeciwwirusowego obejmującego zarówno terapię standardową, jak i schematy zawierające BOC, TPV (lub inny inhibitor proteazy). Odsetek osób z marskością w populacji badania wyniósł 20%. W ramach badania ION-2 pacjentów przydzielano do 4 ramion porównujących ze sobą 12 i 24 tygodniowe schematy leczenia, każdy w skojarzeniu z lub bez RBV.

Spośród trzech badań II fazy, w jednym (LONESTAR) w ramach dwóch oddzielnych kohort analizowano pacjentów dotąd nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TPV, wśród których odsetek osób z marskością wątroby wynosił 22%. Pacjenci z kohorty osób nowozdiagnozowanych zostali losowo przydzieleni do trzech ramion oceniających 8-tygodniowe schematy podawania leku w skojarzeniu z lub bez RBV, a także schemat obejmujący stosowanie Harvoni przez 12 tygodni bez RBV. Z kolei w ramach kohorty chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeprowadzono porównanie 12-tygodniowych schematów leczenia preparatem Harvoni w skojarzeniu z lub bez RBV.

W wieloramiennym badaniu II fazy (ELECTRON), o złożonej metodologii uwzględniono między innymi 19 chorych z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię standardową, których w sposób losowy przydzielono do jednego z dwóch ramion; w jednym stosowano 12-tygodniową terapię preparatem Harvoni z rybawiryną, natomiast w drugim analogiczny schemat bez rybawiryny. Żadne z pozostałych ramion badania ELECTRON nie spełniało łącznie predefiniowanych kryteriów włączenia dotyczących populacji, interwencji oraz metodologii, stąd nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.

W trzecim z badań II fazy (SIRIUS) rekrutowano chorych z marskością wątroby, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia przeciwwirusowego obejmujących w pierwszej kolejności terapię standardową (I linia), a następnie terapię trójlekową polegającą na dodaniu inhibitorów proteazy wirusowej do leczenia standardowego (II linia leczenia). W ramach badania SIRIUS pacjentów przydzielano do 2 ramion porównujących ze sobą 12 tygodniowy schemat leczenia z RBV oraz 24 tygodniowy schemat leczenia bez RBV. W celu utrzymania podwójnego zaślepienia pacjenci z grupy H12 + RBV przez pierwsze 12 tyg. badania przyjmowali PLC odpowiadające interwencji, zaś pacjenci z grupy H24 przyjmowali PLC odpowiadające RBV przez cały okres terapii.

Wszystkie badania III fazy zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) stosowania preparatu Harvoni nad historycznymi grupami kontrolnymi, w których stosowano BOC i TPV. Ponadto, w badaniu ION-3 testowano również hipotezę, iż każdy z badanych schematów terapeutycznych jest nie gorszy (*non-inferiority*) od pozostałych. Badanie SIRIUS zostało zaprojektowane w celu wykazania różnicy pomiędzy ramionami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. W dwóch pozostałych badaniach (LONESTAR, ELECTRON) nie przyjęto hipotezy badawczej. We wszystkich 5 RCT pierwszorzędnym punktem końcowym w analizie skuteczności był odsetek pacjentów osiągający SVR12 w 12 tygodniu leczenia.

Pozostałe badania wykorzystane w porównaniu pośrednim opisano w analizie klinicznej wnioskodawcy (str. 103-116).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

▪ „Odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na bezpośrednie wnioskowania na temat efektywności ocenianej interwencji względem terapii standardowej lub leczenia opartego na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Ze względu na brak wspólnego komparatora dla ocenianych interwencji możliwe było jedynie przeprowadzenie wnioskowania pośredniego bez dostosowania. Należy jednak podkreślić, iż SVR będący głównym punktem końcowym stosowanym w ocenie skuteczności terapii przeciw HCV ma charakter obiektywny i jest wolny od efektu placebo, gdyż u chorych nieotrzymujących aktywnej terapii przeciwwirusowej spontanicznych remisje występują niezwykle rzadko. Tym samym skuteczność interwencji mierzona odsetkiem osób uzyskujących SVR stanowi bezpośredni efekt działania leku. Dzięki

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

temu porównanie pośrednie bez dostosowania przeprowadzone z wykorzystaniem reprezentatywnych, dużych liczebnie grup obciążone jest niewielkim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego”.

▪ „Analiza skuteczności leczenia została oparta jedynie 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”.

▪ „W pracach oceniających preparat Harvoni główny punkt końcowy dotyczący skuteczności (SVR) zdefiniowano jako brak wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośredniego 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 u chorych zakażonych GT1 (odpowiednio 98,3% oraz 99,8%), co oznacza iż SVR12 jest dobrym predykatorem uzyskania odpowiedzi SVR24”.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnymi komparatorami. Dodatkowo, wszystkie dostępne dla leku Harvoni badania III fazy zaprojektowano wyłącznie w celu oceny różnych schematów podawania leku, natomiast w żadnym nie zaplanowano grupy kontrolnej, która otrzymywałaby standardowe leczenie, co uniemożliwiło przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W związku z powyższym autorzy analizy przeprowadzili porównanie pośrednie bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Porównawczą ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o zestawienie wartości dla skumulowanego prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 lub 24 tygodniach. Dowody pozwalające na określenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR i profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych (schematy zawierające preparat Harvoni, terapia standardowa, schematy zawierające BOC lub TPV) uzyskano na podstawie trzech odrębnych przeszukań systematycznych.

Wyniki analizy skuteczności wirusologicznej z poszczególnych badań oraz wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim poddano kumulacji ilościowej w obrębie ocenianych schematów.

Ocena jakości syntezy danych według analityków Agencji

▪ Stwierdzono błędy w ekstrakcji danych: w analizie wnioskodawcy na podstawie badania ELECTRON podano, iż u 1 pacjenta w grupie leczonej przez 12 tygodni wystąpił nawrót choroby (AKL: tabela 38, strona 121), natomiast według publikacji źródłowej, wystąpił on u 3 pacjentów; ponadto na podstawie badania LONESTAR wskazano, iż u 1 na 20 pacjentów w grupie leczonej przez 12 tygodni wystąpił nawrót choroby (AKL: tabela 39, strona 122), natomiast według publikacji źródłowej, wystąpił on u 1 na 19 pacjentów; Należy zaznaczyć, że zidentyfikowane rozbieżności są niewielkie i nie wpływają na wnioskowanie;

▪ Stwierdzono błędy w ekstrakcji danych: w tabeli 65 (str. 246 AKL), umieszczono wartości dla łącznej liczby zdarzeń niepożądanych w grupach: T12PR24 i T12PR48, inne niż odnalezione przez analityków Agencji w publikacji źródłowej z badania PROVE-1. Wartości są odmienne dla następujących punktów końcowych: anemia (AKL: 66, publikacja: 52), bezsenność (AKL: 78, publikacja: 62), biegunka (AKL: 76, publikacja: 60), ból głowy (AKL: 90, publikacja: 71), ból mięśni (AKL: 30, publikacja: 24), ból stawów (AKL: 39, publikacja: 31), depresja (AKL: 41, publikacja: 32), gorączka (AKL: 39, publikacja: 31), neutropenia (AKL: 38, publikacja: 30), nudności (AKL: 104, publikacja: 82), objawy grypopodobne (AKL: 87, publikacja: 69), świąd (AKL: 88, publikacja: 70), wysypka (AKL: 121, publikacja: 96), zawroty głowy (AKL: 47, publikacja: 37) oraz zmęczenie (AKL: 143, publikacja: 113); W ramach AWA przedstawiono skorygowane obliczenia, przy czym należy zaznaczyć, że zidentyfikowane rozbieżności w niewielkim stopniu wpływają na wynik metaanalizy dla schematów zawierających telaprewir;

▪ w tabeli 65 (str. 246 AKL), dla punktu końcowego poważne zdarzenia niepożądane, dla badania *Marcellin 2011* umieszczono wartość 11/161 (n/N), co jest wartością zgodną danymi umieszczonymi na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528528> (dostęp 16.06.2015); przy czym w publikacji źródłowej podano inną wartość tj. 20/161 (n/N);

▪ w tabeli 65 (str. 246 AKL), dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia nie zamieszczono wyników dla badania *QUEST-1*, mimo, że w publikacji z tego badania analitycy Agencji zidentyfikowali dane, które mogłyby zostać włączone do analizy (tj. PegINF: 50/130 (n/N)),

▪ nie odnaleziono następujących wartości dla leku Harvoni we wskazanych w analizie klinicznej źródłach dla następujących punktów końcowych:

✓ zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia (ION-1, ION-2, LONESTAR),

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

- ✓ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ION-1, ION-2, ION-3 dla schematu H12, ELECTRON),
- ✓ poziom Hb < 8,5 g/dl (LONESTAR – zarówno wyniki dla grupy osób wcześniej nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii),
- ✓ wysypka (LONESTAR – w grupie osób wcześniej nieleczonych),
- w AKL Wnioskodawcy, dla wyników skuteczności dotyczących populacji pacjentów z genotypem TT IL28B (porównanie pośrednie), nie podano wyczerpującej bibliografii pozwalającej na identyfikację wskazanych w analizie wartości – analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje, w których ostatecznie zidentyfikowano podane w AKL Wnioskodawcy wartości (*Bronowicki 2012, Jacobson 2011(2), Poordad 2012*),
- w porównaniu pośrednim profilu bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych m.in. pominięto następujące punkty końcowe: rozdrażnienie, kaszel, mimo, że te punkty końcowe były raportowane we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

W badaniach dla populacji pacjentów dotychczas nieleczonych oceniano preparat Harvoni podawany w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego okresu analizowano interwencje w skojarzeniu z oraz bez rybawiryny.

Analizujący wyniki poszczególnych badań, odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 93% do 100 % w zależności od badania oraz czasu trwania terapii. W żadnym ze schematów dodanie RBV nie powodowało znaczącego wzrostu skuteczności w porównaniu do analogicznego schematu bez RBV. Nawrót choroby raportowano u 4–5% osób leczonych przez 8 tygodni oraz u 1% pacjentów leczonych według schematów obejmujących podawanie preparatu Harvoni bez RBV przez 12 tygodni.

Ocenę uzyskania SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby przeprowadzono jedynie w badaniu ION-3 u pacjentów bez marskości wątroby. Wyniki badania wskazują, iż niezależnie od schematu, w jaki stosowany był preparat Harvoni (H8, H8 + RBV oraz H12) odsetek osób uzyskujących SVR w podgrupie chorych z brakiem lub obecnością minimalnego włóknienia w skali METAVIR (F0-F1) był porównywalny jak u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach włóknienia (F2-F3).

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	n/N (%)					
			H8	H8+RBV	H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	211/214 (99)	211/217 (97)	212/217 (98)	215/217 (99)
ION-3	III	Marskość (0%)	202/215 (94)	201/216 (93)	206/216 (95)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	19/20 (95)	21/21 (100)	18/19 (95)	n/d	n/d	n/d
ION-3	III	METAVIR F0-F1	80/84	55/59	71/75	-	-	-
		METAVIR F2-F3	68/72	71/77	79/81	-	-	-
Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie leczenia								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	0/214 (0)	0/217 (0)	1/217 (<1)	0/217 (0)
ION-3	III	Marskość (0%)	0/215 (0)	0/216 (0)	0/216 (0)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	0/20 (0)	0/21 (0)	0/19 (0)	n/d	n/d	n/d
Nawrót choroby								
ION-1	III	Marskość (16%)	n/d	n/d	1/214 (<1)	0/217 (0)	1/217 (<1)	0/217 (0)
ION-3	III	Marskość (0%)	11/215 (5)	9/216 (4)	3/216 (1)	n/d	n/d	n/d
LONESTAR	II	Marskość (0%)	1/20 (5)	0/21 (0)	0/19 (0)	n/d	n/d	n/d

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych z genotypem TT IL-28B

Wyniki analizy skuteczności w podgrupie pacjentów z genotypem TT IL 28B raportowano w dwóch badaniach III fazy i jednym badaniu II fazy rekrutujących dotychczas nieleczonych pacjentów. Preparat Harvoni oceniano w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego z nich badaną interwencję stosowano w skojarzeniu z lub bez RBV.

Analizujący wyniki poszczególnych badań, odsetek pacjentów, z genotypem TT IL 28B, uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł: 86-100%, 94-100% oraz 98-100% odpowiednio dla terapii trwającej 8, 12 i 24 tygodni leczenia.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Szczegóły znajdują się w AKL Wnioskodawcy (Tabela 36, str.119).

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Zarówno w badaniach rekrutujących chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (PegIFN+RBV), jak i w badaniach, w których uczestniczyły osoby po niepowodzeniu terapii trójlekowej (m.in. z wykorzystaniem BOC i TPV), stosowano preparat Harvoni w czterech schematach leczenia trwających 12 lub 24 tygodnie, przy czym dla każdego okresu interwencji oceniano zarówno schematy w skojarzeniu z RBV, jak również bez RBV.

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii standardowej odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 70% do 100 % w zależności od analizowanego badania oraz czasu trwania terapii. W badaniu ION-2 dotyczącym populacji mieszanej (z i bez marskości wątroby) 93% chorych uzyskało SVR12, zaś w badaniu ELECTRON przeprowadzonego wyłącznie u pacjentów z marskością oraz z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek ten był znacznie niższy (70%).

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii trójlekowej (z wykorzystaniem m.in. BOC i TPV) odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 94% do 100 % w zależności od analizowanego badania oraz czasu trwania terapii.

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu preparatu Harvoni u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii standardowej (PegIFNα+RBV) bądź terapii trójlekowej z wykorzystaniem m.in. BOC lub TPV zakażonych GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Wcześniejsza terapia*	n/N (%)			
				H12	H12+RBV	H24	H24+RBV
SVR12							
ION-2	III	Marskość (20%)	2 lekowa	40/43 (93)	45/47 (96)	58/58 (100)	58/59 (98)
ELECTRON	II	Marskość (100%)		7/10 (70)	9/9 (100)	n/d	n/d
ION-2	III	Marskość (20%)	3 lekowa	62/66 (94)	62/64 (97)	49/50 (98)	51/51 (100)
LONESTAR	II	Marskość (55%)		18/19 (95)	21/21 (100)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)		n/d	74/77 (96)	75/77 (97)	n/d
Niepowodzenie terapeutyczne w trakcie leczenia							
ION-2	III	Marskość (20%)	2 lekowa	0/43 (0)	0/47 (0)	0/59 (0)	n/d
ELECTRON	II	Marskość (100%)		0/10 (0)	0/9 (0)	n/d	n/d
ION-2	III	Marskość (20%)	3 lekowa	0/66 (0)	0/64 (0)	0/50 (0)	n/d
LONESTAR	II	Marskość (55%)		0/19 (0)	0/21 (0)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)		n/d	0/77 (0)	0/77 (0)	n/d
Nawrót choroby							
ION-2	III	Marskość (20%)	2 lekowa	3/43 (7)	2/47 (4)	0/59 (0)	0/60 (0)
ELECTRON	II	Marskość (100%)		3/10 (30)	0/9 (0)	n/d	n/d
ION-2	III	Marskość (20%)	3 lekowa	4/66 (6)	2/64 (3)	0/50 (0)	0/51 (0)
LONESTAR	II	Marskość (55%)		1/19 (5)	0/21 (0)	n/d	n/d
SIRIUS	II	Marskość (100%)		n/d	3/77 (4)	2/77 (3)	n/d

* wcześniejsza terapia 2 lekowa – terapia standardowa PegIFNα+RBV; terapia 3 lekowa – terapia PegIFNα+RBV+BOC/TPV

Wyniki porównania pośredniego

W populacji osób nieleczonych w grupach stosujących Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR wahał się od 94% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% po 24-tygodniowym leczeniu (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 74% oraz 65%. Najniższą skuteczność obserwowano w przypadku schematów dwulekowych opartych na PegIFNα oraz RBV, w przypadku których uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR oszacowano w metaanalizie na 45%, przy czym obserwowano zróżnicowanie w zależności od rodzaju PegIFNα. W grupie stosującej PegIFNα2a trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskiwało 49% pacjentów, natomiast u osób stosujących PegIFNα2b odsetek ten był niższy i wynosił 40%.

Wyniki porównania bez dostosowania w subpopulacji pacjentów zakażonych HCV genotyp 1, dotychczas nieleczonych, z genotypem TT IL 28 B wskazują na wyższą skuteczność preparatu Harvoni w porównaniu z terapiami opcjonalnymi. W grupach stosujących preparat Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 92% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% dla schematu 24-tygodniowego (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 66% oraz 57%.

W przypadku osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej w grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 93% w przypadku terapii 12-

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

-tygodniowej (H12) do 100% dla schematów 24-tygodniowych (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 57% oraz 63%.

W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR wynosił 94% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) i 98% po 24 tygodniach leczenia (H24).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki metaanalizy badań w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR

Schemat		SVR		
		n	N	P [95% CI]
populacja dotychczas nieleczona w zależności od rodzaju zastosowanej terapii				
H8	Harvoni	221	235	0,94 [0,90; 0,97]
H12		435	449	0,97 [0,95; 0,98]
H24		212	217	0,98 [0,95; 0,99]
T12PR24/48	TPV	1107	1503	0,74 [0,70; 0,77]
Ogółem	BOC	610	940	0,65 [0,59; 0,71]
PR4/PRB24/PR20		233	368	0,63 [0,58; 0,68]
PR24/48(Ogółem)		2260	5254	0,45 [0,43; 0,48]
PR48(α2a)	PegIFNα	1262	2774	0,49 [0,45; 0,52]
PR48(α2b)		998	2480	0,40 [0,38; 0,42]
populacja dotychczas nieleczona z genotypem TT IL 28B				
H8	Harvoni	36	39	0,92 [0,81; 0,99]
H12		79	82	0,96 [0,90; 0,99]
H24		43	44	0,98 [0,91; 0,98]
T12PR24/48	TPV	92	140	0,66 [0,57; 0,73]
Ogółem	BOC	49	86	0,57 [0,46; 0,67]
PR4/PRB24/PR20		23	42	0,55 [0,39; 0,70]
populacja po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej				
H12	Harvoni	40	43	0,93 [0,83; 0,99]
H24		58	58	1,00 [0,97; 1,00]
T12PR24/48	TPV	795	1293	0,57 [0,50; 0,65]*
Ogółem	BOC	288	457	0,63 [0,59; 0,67]
PR4/PRB24/PR20		95	162	0,59 [0,51; 0,66]
populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem BOC lub TPV				
H12	Harvoni	80	85	0,94 [0,87; 0,98]
H24		49	50	0,98 [0,92; 0,98]

* obliczenia własne Agencji (z wykorzystaniem Pakietu R) bez uwzględnienia wyników badania OPTIMIZE (populacja pacjentów wcześniej nieleczonych) - w AKL Wnioskodawcy wskazano wynik z uwzględnieniem tego badania tj. 0,61 [0,55; 0,67]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa opierające się na porównaniu z placebo (pierwsze 12 tyg. badania SIRIUS) oraz w postaci uśrednionego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (dla pozostałych badań dotyczących grup z różnymi schematami leczenia preparatem Harvoni: tj. różnym czasem stosowania oraz z lub bez dodatku rybawiryny).

Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni w porównaniu z placebo

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo **istotnie statystycznie częściej** występowały: ból głowy (RR=1,71 [95%CI: 1,004;2,91]) oraz zmęczenie (RR=4,39 [95%CI: 1,30;14,80]).

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo **nieistotnie statystycznie częściej** występowały: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, astenia, bezsenność, kaszel, biegunka, drażliwość, ból mięśni, ból stawów, zapalenie oskrzeli, ból pleców, zaburzenia snu, duszności.

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo **istotnie statystycznie rzadziej** występował świąd (RR=0,29 [95%CI: 0,10;0,84]).

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo **nieistotnie statystycznie rzadziej** występowały: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, nudności, sucha skóra, poziom hemoglobiny < 100g/l, poziom hemoglobiny < 85g/l oraz poziom limfocytów < 0,35x10³/l.

Szczegóły znajdują się w AKL Wnioskodawcy (Rysunek 8, str. 128).

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u osób leczonych preparatem Harvoni

Średnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych bez zastosowania rybawiryny wynosiło 66%, 70% oraz 82%, odpowiednio w przypadku terapii 8-, 12- i 24-tygodniowej. Schematy leczenia skojarzonego z RBV charakteryzowały się wyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, które wynosiło od 75% u osób leczonych przez 8 tygodni do 92% u pacjentów poddanych 24-tygodniowej terapii. Podobnie, u osób leczonych preparatem Harvoni w monoterapii raportowano niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowaną terapią (38-51%) w porównaniu z osobami otrzymującymi terapię skojarzoną (62–78%). Odsetek osób raportujących ciężkie zdarzenia niepożądane wahał się od 1,4% do 7,4% w przypadku schematów bez RBV oraz od 0,8% do 3% u osób poddanych terapii skojarzonej z RBV. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u mniej niż 0,4% osób leczonych nie dłużej niż 12 tygodni oraz u nie więcej niż 2% chorych leczonych przez 24 tygodnie.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujące u $\geq 10\%$ osób w grupie) należały:

- w grupie H8: zmęczenie (19,1%), ból głowy (13,6%), infekcje górnych dróg oddechowych (10%), grypa (10%),
- w grupie H12: zmęczenie (20,1%), ból głowy (20,1%), nieżyt żołądka i jelit (20%), nudności (10,6%),
- w grupie H24: ból głowy (24,2%), zmęczenie (24,2%), nudności (11,0%), biegunka (10,1%),
- w grupie H8+RBV: zmęczenie (32,1%), ból głowy (24,1%), nudności (16,9%), drażliwość (12,2%), bezsenność (11,8%),
- w grupie H12+RBV: zmęczenie (34,9%), GERD (22,2%), zapalenie spojówek (22,2%), ból głowy (21,8%), nudności (18,2%), bezsenność (17,9%), duszność (14,2%), ból stawów (12,5%), anemia (11,2%), depresja (11,1%), kaszel (10,3%), astenia (10,2%), oraz
- w grupie H24+RBV: zmęczenie (40,2%), ból głowy (30,5%), nudności (17,4%), bezsenność (20,1%), ból stawów (15,3%), wysypka (13,1%), kaszel (12,5%), astenia (12,0%), drażliwość (11,0%), zawroty głowy (10,8%), skurcze mięśni (10,8%), anemia (10,4%).

Zaburzenia hematologiczne raportowano rzadko, z wyjątkiem łagodnego obniżenia poziomu hemoglobiny (<10 g/dl), które obserwowano u 6% do 8% chorych poddanych terapii z RBV.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa preparatu Harvoni w skojarzeniu z lub bez rybawiryny u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez względu na wcześniejsze leczenie

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)					
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV
Przerwanie leczenia AE	0,0%	0,3%	1,2%	0,4%	0,0%	1,8%
AE ogółem	65,5%	70,4%	81,6%	74,7%	84,1%	91,5%
SAE	1,7%	1,4%	7,4%	0,8%	2,2%	3,0%
AE stopnia 3/4	0,9%	2,2%	9,5%	5,1%	5,6%	6,1%
AE związane z leczeniem	38,1%	44,1%	50,6%	61,6%	70,3%	77,7%
Zmęczenie	19,1%	20,1%	24,2%	32,1%	34,9%	40,2%
Ból głowy	13,6%	20,1%	24,2%	24,1%	21,8%	30,5%
Nudności	7,2%	10,6%	11,0%	16,9%	18,2%	17,4%
Bezsennność	4,7%	7,2%	9,2%	11,8%	17,9%	20,1%
Ból stawów	4,2%	6,9%	6,4%	5,1%	12,5%	15,3%
Kaszel	1,3%	3,2%	6,4%	5,9%	10,3%	12,5%
Biegunka	7,2%	6,8%	10,1%	5,5%	6,4%	9,5%
Zaparcia	4,3%	2,7%	5,5%	5,5%	2,8%	2,7%
Wysypka	1,3%	4,0%	6,7%	8,0%	9,5%	13,1%
Świąd	0,9%	3,7%	3,1%	6,8%	8,9%	9,1%
Drażliwość	1,3%	3,9%	6,4%	12,2%	8,9%	11,0%
Zawroty głowy	2,8%	3,6%	6,4%	6,0%	6,7%	10,8%
Infekcje GDO	10,0%	4,5%	6,4%	0,0%	7,8%	9,9%
Duszność	0,0%	0,3%	2,8%	5,1%	14,2%	8,1%
Skurcze mięśni	1,7%	2,1%	1,8%	4,6%	7,8%	10,8%
Anemia	0,9%	0,3%	0,3%	8,0%	11,2%	10,4%
Sucha skóra	n/a	0,0%	2,8%	n/a	3,3%	9,9%
Niepokój	n/a	1,7%	3,7%	n/a	7,5%	2,7%
Wymioty	0,0%	1,3%	0,0%	9,5%	3,5%	8,1%
Ból brzucha	5,0%	4,5%	0,0%	4,8%	2,8%	4,5%
Nieżyt żołądka i jelit	n/a	20,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)					
	H8	H12	H24	H8+RBV	H12+RBV	H24+RBV
Astenia	n/a	6,3%	9,2%	n/a	10,2%	12,0%
Ból mięśni	n/a	4,2%	7,3%	n/a	5,0%	9,0%
Ból pleców	5,0%	3,2%	3,7%	4,8%	2,1%	9,0%
Ból gardła	n/a	0,8%	0,0%	n/a	2,5%	5,4%
GERD	n/a	0,0%	n/a	n/a	22,2%	n/a
Depresja	n/a	0,0%	n/a	n/a	11,1%	n/a
Spadek apetytu	0,0%	2,1%	n/a	9,5%	0,0%	n/a
Zapalenie nosogardzieli	n/a	2,8%	2,8%	n/a	4,5%	5,4%
Zapalenie oskrzeli	5,0%	2,0%	3,7%	4,8%	3,0%	7,2%
Zapalenie skóry	5,0%	0,0%	n/a	0,0%	6,7%	n/a
Zapalenie spojówek	n/a	0,0%	n/a	n/a	22,2%	n/a
Zapalenie zatok	n/a	0,8%	2,8%	n/a	5,0%	6,3%
Grypa	10,0%	0,0%	n/a	0,0%	0,0%	n/a
Zapalenie gardła	0,0%	2,1%	n/a	0,0%	0,0%	n/a
Choroby grypopodobne	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Artropatia	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Gorączka	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Łuszczyca	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Neutropenia	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Pęknięcie skóry	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Reakcja w miejscu podania	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Zaburzenia smaku	n/a	0,0%	n/a	n/a	0,0%	n/a
Zdarzenia hematologiczne						
Hemoglobina <10 g/dl	0,0%	0,2%	0,0%	5,5%	8,0%	7,6%
Hemoglobina <8.5 g/dl	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,6%
Limfocyty 350 - <500/mm ³	0,0%	0,3%	0,9%	0,4%	0,7%	2,7%
Limfocyty <350/mm ³	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,3%
Płytki krwi 25 000 - <50 000/mm ³	0,0%	0,3%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%
Neutrofile 500 - <750/mm ³	0,0%	0,4%	1,4%	0,4%	0,0%	0,0%

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1:

- dotychczas nieleczonych w porównaniu z terapią standardową, jak również względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV oraz
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV.

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały przede wszystkim u osób leczonych schematami 8- oraz 12-tygodniowym (bez zastosowania rybawiryiny), natomiast najgorszy profil bezpieczeństwa miały schematy 24-tygodniowe (zarówno bez, jak i z rybawiryną). W każdym przypadku (oprócz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla schematu H24), stosowanie produktu leczniczego Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej lub trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 59-92% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 97-99% os. leczonych terapią standardową lub trójlekową zawierającą BOC/TPV. Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-10% vs 23-46% os., ciężkie zdarzenia niepożądane u 1-8% vs 7-11% os., zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 40-78% vs 95%, a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0-3% vs 6-14% osób.

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały przede wszystkim u osób leczonych schematem H12 (bez rybawiryiny) natomiast najgorszy profil bezpieczeństwa miał schemat 24-tygodniowy z rybawiryną. W każdym przypadku (oprócz astenii dla schematu H24, bólu stawów dla

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

schematu H24+RBV oraz depresji dla schematu H12+RBV), leczenie produktem leczniczym Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 58-90% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 98-100% os. leczonych terapią trójlekową zawierającą BOC/TPV. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-8% vs 9-13% os., a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0% vs 7-13% osób.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa preparatu Harvoni do terapii standardowej oraz trójlekowej metodą jakościową

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)								
	H8	H12	H24	H8 +RBV	H12 +RBV	H24 +RBV	PegINF	BOC	TPV
Pacjenci wcześniej nieleczeni									
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0%	0,4%	2%	0,5%	0%	3%	6%	14%	13%
Zdarzenia niepożądane ogółem	59%	68%	82%	69%	85%	92%	97%	99%	99%
Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4	1%	3%	10%	9%	6%	6%	23%	n/a	46%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	40%	46%	53%	62%	70%	78%	n/a	n/a	95%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2%	2%	8%	1%	3%	3%	7%	10%	11%
Zmęczenie	9%	21%	24%	20%	36%	38%	52%	62%	49%*
Ból głowy	14%	14%	25%	24%	23%	30%	39%	46%	40%*
Ból mięśni	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	24%	23%	13%*
Nudności	7%	11%	13%	17%	17%	15%	26%	45%	44%*
Astenia	n/a	7%	9%	n/a	11%	12%	20%	16%	27%
Neutropenia	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	21%	25%	11%*
Gorączka	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	31%	32%	22%*
Bezsenność	5%	7%	12%	12%	21%	22%	30%	33%	28%*
Depresja	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16%	20%	16%*
Świąd	1%	4%	4%	7%	10%	9%	21%	22%	48%*
Ból stawów	4%	7%	n/a	5%	n/a	n/a	20%	19%	12%*
Biegunka	7%	6%	11%	5%	8%	6%	18%	25%	27%*
Wysypka	1%	4%	7%	5%	10%	12%	25%	15%	49%*
Zawroty głowy	3%	3%	n/a	6%	n/a	n/a	14%	18%	13%*
Objawy grypopodobne	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	34%	21%	33%*
Anemia	1%	0,4%	0%	8%	12%	10%	25%	50%	38%*
Hemoglobina <8,5 g/dl	0%	0%	0%	0%	0,5%	0%	2%	3%	9%
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii									
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	-	0%	0%	-	0%	0%	-	13%	7%
Zdarzenia niepożądane ogółem	-	58%	83%	-	81%	90%	-	100%	98%
Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4	-	2%	9%	-	4%	7%	-	n/a	n/a
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	-	36%	46%	-	71%	77%	-	n/a	n/a
Ciężkie zdarzenia niepożądane	-	1%	8%	-	2%	3%	-	13%	9%
Zmęczenie	-	10%	22%	-	13%	45%	-	54%	60%
Ból głowy	-	20%	30%	-	19%	32%	-	33%	43%
Ból mięśni	-	4%	9%	-	6%	9%	-	23%	18%
Nudności	-	5%	8%	-	18%	23%	-	40%	35%
Astenia	-	0%	45%	-	17%	n/a	-	21%	19%
Neutropenia	-	0%	n/a	-	0%	n/a	-	22%	13%
Gorączka	-	0%	n/a	-	0%	n/a	-	20%	19%
Bezsenność	-	7%	8%	-	10%	17%	-	26%	27%
Depresja	-	0%	n/a	-	11%	n/a	-	15%	10%
Świąd	-	5%	4%	-	8%	9%	-	17%	43%
Ból stawów	-	6%	10%	-	8%	15%	-	16%	13%
Biegunka	-	5%	10%	-	6%	15%	-	23%	27%
Wysypka	-	2%	6%	-	9%	14%	-	18%	37%

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Zdarzenie	Ryzyko zdarzenia (%)								
	H8	H12	H24	H8 +RBV	H12 +RBV	H24 +RBV	PegINF	BOC	TPV
Zawroty głowy	-	3%	6%	-	7%	11%	-	15%	8%
Choroby grypopodobne	-	0%	n/a	-	0%	n/a	-	24%	30%
Anemia	-	0%	1%	-	8%	11%	-	46%	29%
Hemoglobina <8,5 g/dl	-	0%	0%	-	2%	2%	-	n/a	11%

* wartość obliczona przez analityków Agencji (z wykorzystaniem Pakietu R) po wprowadzeniu korekty nieprawidłowej ekstrakcji danych z publikacji opisującej badanie PROVE-1. Szczegóły dotyczące zamienionych wartości znajdują się w rozdziale 3.3.1.5 *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy*. Obliczone przez analityków Agencji wartości w porównaniu do obliczeń Wnioskodawcy wyniosły: zmęczenie 0,49 [0,38; 0,60] vs 0,53 [0,36;0,71], ból głowy 0,40 [0,32; 0,47] vs 0,42 [0,32;0,52], ból mięśni 0,13 [0,10; 0,16] vs 0,14 [0,10;0,19], nudności 0,44 [0,39; 0,49] vs 0,47 [0,38;0,57], neutropenia 0,11 [0,07; 0,17] vs 0,12 [0,06;0,19], gorączka 0,22 [0,18; 0,26] vs 0,23 [0,19;0,28], bezsenność 0,28 [0,20; 0,37] vs 0,30 [0,20;0,41], depresja 0,16 [0,11; 0,23] vs 0,18 [0,11;0,25], świąd 0,48 [0,45; 0,50] vs 0,49 [0,47;0,52], ból stawów 0,12 [0,05; 0,23] vs 0,13 [0,07;0,21], biegunka 0,27 [0,19; 0,36] vs 0,29 [0,19;0,40], wysypka: 0,49 [0,38; 0,59] vs 0,52 [0,38;0,67], zawroty głowy 0,13 [0,08; 0,20] vs 0,15 [0,08;0,23], objawy grypopodobne 0,33 [0,23; 0,45] vs 0,36 [0,23;0,50] i anemia 0,38 [0,32; 0,45] vs 0,40 [0,35;0,46].

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Harvoni zawarto informację, że działaniami niepożądanymi, które zidentyfikowano są: ból głowy oraz zmęczenie – oba występujące bardzo często ($\geq 1/10$).

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne w dniu 07.05.2015 r. na następujących stronach internetowych: URPL, EMA, FDA.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru, inne niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Harvoni.

Na wszystkich trzech przeszukanych stronach internetowych odnaleziono informację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Harvoni razem z amiodaronem. Wg komunikatów bezpieczeństwa przyjmowanie tych dwóch substancji powoduje ryzyko wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca.

Źródło: FDA 2015, EMA 2015, URPL 2015

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych odnoszących się do leków stosowanych w leczeniu pWZWC w dniach 4-5 lutego 2015 r. w bazach i na stronach internetowych organizacji: GBL, PubMed, ISPOR, NICE, CADTH, AOTMiT, PBAC, SMC, CEAR i DARE. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 30 analiz ekonomicznych, z czego dwie (*McGinnis 2014* i *Younossi 2015*) dotyczyły interwencji wnioskowanej, przy czym analiza *McGinnis 2014* jest doniesieniem o niższej wiarygodności (poster) i postanowiono jej nie włączać do AWA.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, opublikowanych w języku angielskim, w dniu 13.05.2015 r. na stronach agencji HTA (NICE, SMC, HAS, IQWiG, CADTH, PBAC) i 10.06.2015 r. w bazie Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną (*Chhatwal 2015*) i dwie rekomendacje refundacyjne (SMC 2015, CADTH 2015), które w częściach odnoszących się do efektywności-kosztowej dotyczyły rozpatrywanego problemu – zostały one opisane w rozdz. 9.2. *Rekomendacje refundacyjne*.

W ramach AWA przedstawiono w tabeli poniżej wyniki analizy *Chhatwal 2015* i *Younossi 2015*, zaś ww. rekomendacjami refundacyjnymi posłużono się w celach porównania z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami.

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki
<p><i>Chhatwal 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health, Veterans Affairs Health Services Research, Development Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety</p>	<p>USA,</p> <p>płatn k instytucjonalny (publiczny lub prywatny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs oSOC (pegINF+RBV/TPV+pegINF+RBV/BOC+pegINF+RBV) 	<p>Pacjenci z przewlekłym WZW C z genotypem 1</p> <p>Analiza użyteczności kosztów.</p>	<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs oSOC ICUR: 43 034 \$/QALY <p>Pacjenci uprzednio lečení:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs oSOC ICUR: 55 378 \$/QALY <p>W publikacji podano informację, że przyjęty w USA próg (<i>willinges-to-pay</i>) określono na 100 tys. \$, zatem terapia SOF/LDV nie przekracza progu efektywności kosztowej.</p>
<p><i>Younossi 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences Inc.</p>	<p>USA,</p> <p>płatn k instytucjonalny (publiczny lub prywatny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs SOF+pegINF+RBV ▪ SOF/LDV vs SIM+pegINF+RBV (12+24 tyg.) ▪ SOF/LDV vs SOF+SIM (12+24 tyg.) ▪ SOF/LDV vs SOF+RBV (24 tyg.) ▪ SOF/LDV vs BOC+pegINF+RBV ▪ SOF/LDV vs opieka standardowa 	<p>Pacjenci z przewlekłym WZW C z genotypem 1</p> <p>Analiza użyteczności kosztów.</p>	<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs BOC+pegINF+RBV Zyskane QALY: 1,47 ICUR: SOF/LDV dominuje ▪ SOF/LDV vs opieka standardowa Zyskane QALY: 3,36 ICUR: SOF/LDV dominuje <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, bez marskości:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF/LDV vs BOC+pegINF+RBV Zyskane QALY: 1,27 ICUR: SOF/LDV dominuje ▪ SOF/LDV vs opieka standardowa Zyskane QALY: 2,98

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki
				<p>ICUR: SOF/LDV dominuje</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, z marskością:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/LDV vs BOC+pegINF+RBV Zyskane QALY: 2,45 ICUR: SOF/LDV dominuje SOF/LDV vs opieka standardowa Zyskane QALY: 5,25 ICUR: SOF/LDV dominuje <p>Pacjenci leczeni wcześniej pegINF+RBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/LDV vs BOC+pegINF+RBV Zyskane QALY: 1,76 ICUR: SOF/LDV dominuje SOF/LDV vs opieka standardowa Zyskane QALY: 3,35 ICUR: SOF/LDV dominuje <p>Pacjenci leczeni wcześniej PI+ pegINF+RBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/LDV vs opieka standardowa Zyskane QALY: 3,39 ICUR: SOF/LDV dominuje

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Harvoni zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 90 mg ledipaswiru (LDV) 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 trójlekową boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR), peginterferonem α (PegIFN α) i rybawiryną (RBV), terapię dwulekową PegIFN α i RBV lub terapię objawową.”

Technika analityczna

Posłużono się analizą kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*).

Populacja

Populacja docelowa w analizie ekonomicznej obejmuje dorosłych z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 oraz ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 . wg skali Scheuera.

Uwagi analityków Agencji odnośnie populacji przedstawiono w rozdz. 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Porównywane interwencje

W zależności od podgrupy pacjentów preparat Harvoni porównano z:

- terapię dwulekową PegIFN α + RBV,
- terapię trójlekową:
 - BOC + PegIFN α + RBV,
 - TPV + PegIFN α + RBV,
- terapię objawową.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu.

Dyskontowanie

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

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

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

Koszty

Uwzględnione w analizie koszty to koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z występowaniem działań niepożądanych, koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Model

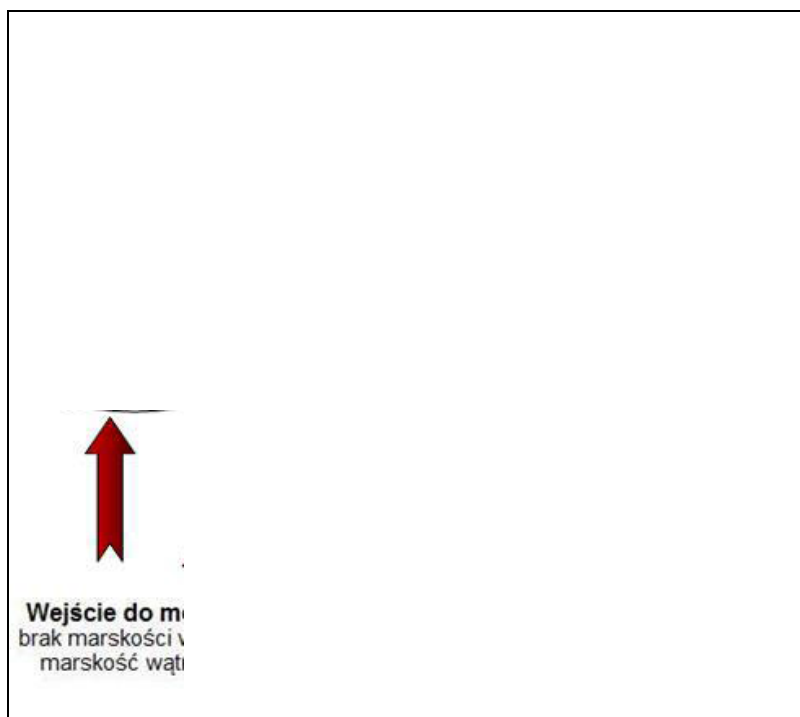
Przekazany model farmakoekonomiczny jest kohortowym (kohorta w modelu liczy 10 tys. pacjentów) modelem Markova zaprojektowanym w skoroszybie MsExcel, stworzonym za granicą przez firmę OptumInsight i dostosowanym do warunków polskich.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu to: „brak marskości wątroby”, „brak marskości wątroby – odpowiedź SVR”, „marskość wątroby”, „marskość wątroby – odpowiedź SVR”, „niewyrównana marskość wątroby”, „rak wątrobowokomórkowy”, „przeszczep wątroby”, stan „po przeszczepie wątroby” i „zgon”. Dodatkowo w każdym ze stanów uwzględniono umieralność zależną od płci i wieku, zaś dla stanów „niewyrównana marskość wątroby”, „rak wątrobowokomórkowy” i „przeszczep wątroby” uwzględniono zwiększoną śmiertelność.

Źródła danych dotyczących wielkości efektu klinicznego pochodzą z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a źródła danych dotyczących wartości użyteczności pochodzą z przeglądu systematycznego badań do oceny użyteczności.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości badano wpływ na wynik analizy zmian następujących parametrów: stóp dyskontowych, średniego wieku populacji docelowej w modelu, tempa progresji zwłóknienia wątroby, średniego kosztu opakowania wnioskowanego leku przy uwzględnieniu RSS, źródła kosztów leków przeciwwirusowych, kosztów stanów zdrowia, ryzyka nawrotu zakażenia i użyteczności (zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości przedstawiono w rozdz. 15.4 tabela 136 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Poniżej zamieszczono schemat modelu, strzałkami przerywanymi zaznaczono przejścia uwzględnione jedynie w ramach analiz wrażliwości.



Ryc. 1 Schemat modelu wnioskodawcy

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji modelowej		
Średni wiek [lata]	Osoby wcześniej nieleczone	46
	Osoby po niepowodzeniu leczenia	51
Płeć	Osoby wcześniej nieleczone	M: 53%; K: 47%
	Osoby po niepowodzeniu leczenia	M: 60%; K: 40%
Średnia masa ciała [kg]		76
Rozkład stopni zwłóknienia wątroby [%]	Osoby wcześniej nieleczone	F2-F3: 79% F4: 21%
	Osoby po niepowodzeniu leczenia	F2-F3: 78% F4: 22%
Skuteczność terapii (SVR) w analizie podstawowej – odsetek pacjentów (%)		
Populacja dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	SOF/LDV (12 tyg.)	97%
	BOC+pegINFα+RBV	65%
	TPV++pegINFα+RBV	74%
	pegINFα+RBV (48 tyg.)	43%
Populacja nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT	SOF/LDV (12 tyg.)	96%
	BOC+pegINFα+RBV	57%
	TPV+pegINFα+RBV	66%
Populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	SOF/LDV (12 tyg.)	94% (ION-2, LONESTAR)
	SOF/LDV (24 tyg.)	98% (ION-2, SIRIUS)
	BOC+pegINFα+RBV	63%
	TPV++pegINFα+RBV	61%
	BSC	0%
Populacja osób z przeciwwskazaniami do terapii INF	SOF/LDV (12 tyg.)	97%
	BSC	0%
Tygodniowy koszt leków, bez RSS (z RSS) [zł]		
SOF/LDV		Założenie wnioskodawcy
pegINFα		Obwieszczenie MZ z 20.02.2015 r., obliczenia wnioskodawcy
BOC		
TPV		
RBV		Uwzględniono w kosztach interferonów
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)		
HCV z łagodnym zwłóknieniem wątroby SVR /Brak SVR		NFZ+P: 444 zł; NFZ 371 zł NFZ+P: 2510 zł; NFZ 1789 zł
HCV z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby SVR/ Brak SVR		NFZ+P: 842 zł; NFZ 483 zł NFZ+P: 3260 zł; NFZ 2364 zł
HCV z wyrównaną marskością wątroby - SVR Brak SVR		NFZ+P: 2124 zł; NFZ 1719 zł NFZ+P: 400 zł; NFZ 5258 zł
Niewyrównana marskość wątroby		NFZ+P: 11 340 zł; NFZ 10 890 zł
Rak wątrobowokomórkowy		NFZ+P: 39 473 zł; NFZ 37 905,16 zł
Przeszczep wątroby		NFZ+P: 254 524 zł; NFZ 251 489 zł
Stan po przeszczepie wątroby - 1 rok		NFZ+P: 36 910 zł; NFZ 34 515 zł
Stan po przeszczepie wątroby - kolejne lata		NFZ+P: 21 025 zł; NFZ 19 955 zł
Użyteczności stanów zdrowia		
HCV bez marskości wątroby		0,73
HCV z wyrównaną marskością wątroby		0,55
Niewyrównana marskość wątroby (DC)		0,45
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)		0,45
Przeszczep wątroby (pierwszy rok)		0,45

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Parametr	Wartość	Źródło
Stan po przeszczepieniu wątroby	0,67	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)
Spadek użyteczności związany z terapią PR 48	-16%	Wright 2006
Spadek użyteczności związany z terapią BOC	-12,2%	NICE TA253 2012
Spadek użyteczności związany z terapią TPV	-16,9%	NICE TA252 2012
Wzrost użyteczności związany z terapią SOF/LDV	+5,2%	ION-1, ION-2, ION-3
Roczne prawdopodobieństwa przejść w modelu		
brak marskości wątroby → marskość wątroby	0,067 (osoby nieleczone) 0,071 (osoby leczone)	Thein 2008, obliczenia wnioskodawcy
marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,05	obliczenia wnioskodawcy na podst. Fattovich 1997; Serfaty 1998; Hu 1999; Bruno 2009; Toshikuni 2009; Samonakis 2014; Huang 2015
marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,034	Alazawi 2010, obliczenia wnioskodawcy
marskość wątroby – odpowiedź SVR → niewyrównana marskość wątroby	0,013	Ng 2011, obliczenia wnioskodawcy
marskość wątroby – odpowiedź SVR → rak wątrobowokomórkowy	0,010	Ng 2011, obliczenia wnioskodawcy
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,068	Planas 2004
niewyrównana marskość wątroby → przeszczep wątroby	0,046	Poltransplant, Flisiak 2015, obliczenia wnioskodawcy
Roczna śmiertelność		
niewyrównana marskość wątroby → zgon	0,121	Planas 2004, Huang 2015, Samonakis 2014
rak wątrobowokomórkowy → zgon	0,258	Weinmann 2014
przeszczep wątroby → zgon (1 rok)	0,18	Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby (ELTR, European Liver Transplantation Registry)
stan po przeszczepie wątroby → zgon (kolejne lata)	0,042	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „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 nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność uwzględnionych interwencji. 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*).”
- „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%) w subpopulacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, dla której opracowano wyniki analizy.”
- „Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących SOF/LDV dla subpopulacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN, na potrzeby opracowanych obliczeń przyjęto odpowiednie wartości odsetków pacjentów uzyskujących SVR. Rzeczywista efektywność porównywanych interwencji może być odmienna.”
- „Dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR dla schematów leczenia SOF/LDV 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 Harvoni, w analizie utożsamiono ze sobą te punkty końcowe.”
- „Poza odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR na wyniki zdrowotne ma wpływ także ryzyko rozwinięcia marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby czy raka wątrobowokomórkowego.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

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 polskich danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych stanowi zatem ograniczenie wykorzystanego modelu.”

▪ „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.”

▪ „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.”

▪ „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.”

▪ „Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z poszczególnymi stanami zdrowia w modelu określono na podstawie polskich analiz kosztowych, w tym pracy *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.”

▪ „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 odpowiednim scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniono koszty poszczególnych preparatów wynikające z aktualnego komunikatu DGL NFZ.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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	Populację scharakteryzowano pod kątem wieku, płci, masy ciała, poziomu włóknienia wątroby, odsetka osiagającego SVR.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskami?	TAK/?	Patrz komentarz analityków Agencji w rozdz. Ocena

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		modelu wnioskodawcy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz komentarz analityków Agencji w rozdz. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
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	Przyjęte perspektywy są zgodne z § 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.
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/?	Patrz komentarz analityków Agencji w rozdz. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
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	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie do przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. W przypadku walidacji wewnętrznej przedstawiono informację, że nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia, natomiast walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona przez firmę OptumInsight 2013. Nie przedstawiono jednak żadnej publikacji/ dokumentu opisującego przeprowadzenie walidacji.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu, która polegała na sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Opis wyników tej walidacji znajduje się poniżej.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Ocena prawidłowości przyjętych założeń i konstrukcji modelu w ocenie Agencji

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?

Model, ze względu na swoją konstrukcję, nie uwzględnia możliwości rozpoczęcia leczenia w grupie osób z niewyrównaną marskością wątroby (osoby te wg zapisów projektu programu lekowego mogą być leczone SOF/LDV w połączeniu z RBV przez 24 tygodnie). Stan „niewyrównana marskość wątroby” występuje w modelu jako stan po progresji „marskości wątroby” lub stan, do którego mogą trafić pacjenci ze stanu „marskość wątroby – odpowiedź SVR”. Wnioskodawca twierdzi, że osoby z niewyrównaną marskością wątroby (DC) są „podgrupą populacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN”. W opinii analityków Agencji przedstawienie łącznych wyników dla osób, u których nie może być zastosowana terapia IFN (nietolerancja, przeciwwskazania), które mogłyby zostać leczone lekiem Harvoni wg projektu programu lekowego, jeżeli miałyby „zmiany zapalne i włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer’a” ($\geq F2$) z wynikami osób z niewyrównaną marskością wątroby (DC, F4) może prowadzić do niedoszacowania kosztów leczenia osób z DC.

Wnioskodawca również wymienia to ograniczenie: „Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, będących podgrupą populacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN. W dostosowywanym modelu nie uwzględniono jednak możliwości rozpoczęcia modelowania leczenia przeciwwirusowego w tym stanie (...). W związku z powyższym w analizie nie opracowano obliczeń dla wskazanej grupy pacjentów, przyjmując jednocześnie, że wyniki uzyskane w szerszej populacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, są reprezentatywne również dla grupy pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Z uwagi na niewielki udział rozważanej grupy chorych w wąskiej populacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN (około 7,2%), a przez to w populacji docelowej (około 0,3%), uznano, że uwzględnienie w obliczeniach przytoczonej grupy chorych miałoby znikomy wpływ na wyniki analizy”.

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

- oczekujących na przeszczep wątroby lub po przeszczepie wątroby (osoby takie były badane w badaniu SOLAR-1, niewłączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy),
- u chorych na pWZWC z koinfekcją HIV (osoby z infekcją HIV były wykluczane z RCT ION 1, 2, 3, natomiast były badane w niewłączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniu ERADICATE). Podobną uwagę odnośnie chorych z HIV odnaleziono w rekomendacji CADTH 2015,
- z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.

Źródło: ChPL Harvoni

Należy także zauważyć, że dane dotyczące skuteczności pochodzą z populacji bez względu na stopień włóknienia wątroby.

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?

Schematy dawkowania i czas leczenia jest zgodny z zapisami ChPL Harvoni i wnioskowanym programem lekowym, jednak w analizie podstawowej nie wyczerpują wszystkich opcji przewidzianych we wnioskowanym programie lekowym. Analiza podstawowa nie uwzględnia możliwości wyboru innej długości trwania terapii SOF/LDV niż 12 tyg. u osób bez marskości wątroby lub 24 tyg. u osób z marskością wątroby, natomiast zgodnie z projektem programu lekowego i ChPL Harvoni dopuszczalne są także terapie:

- 24 tyg. u osób bez marskości wątroby z nieskutecznością uprzedniego leczenia z wykorzystaniem pegINF, w tym również leczonych z wykorzystaniem BOC i TPV,
- 24 tygodnie u osób z niewyrównaną marskością wątroby (SOF/LDV w połączeniu z RBV),
- 8 tygodniowe u osób bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych z wyjściową wiremią poniżej 6 mln/IU/ml, u których w 6 tygodniu leczenia wiremia była nieoznaczalna.

Należy zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 7a i 7b) wnioskodawca testował opcję zmiany czasu trwania terapii lekiem Harvoni z wartości przyjętych w analizie podstawowej tj. 12 tyg. u osób bez marskości wątroby i 24 tygodni u osób z marskością wątroby

na:

- 24 tyg. u osób leczonych nieskutecznie bez marskości wątroby (7b),

lub:

- 8 tyg. pacjenci uprzednio nieleczeni bez marskości wątroby (7a).

Wynik zmiany parametru w scenariuszu 7b wskazał, że terapia lekiem Harvoni w porównaniu do terapii trójlekowych przekraczała próg opłacalności w wariantcie bez RSS - przy czym trzeba zauważyć, że w proponowanym RSS

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

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?

Ze względu na przeprowadzone porównanie pośrednie metodą jakościową bez dopasowania, wnioskowanie na temat wielkości uzyskiwanego dodatkowego efektu zdrowotnego interwencji wnioskowanej w porównaniu do technologii opcjonalnych jest niepewne. Głównym parametrem wpływającym na wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego w postaci QALY jest SVR, dlatego tym bardziej (ze względu na przeprowadzone porównania) wnioskowanie na temat efektywności-kosztowej obarczone jest niepewnością. Ograniczenie to zostało także wymienione w rekomendacji SMC 2015 i CADTH 2015.

Należy także zauważyć, że przeprowadzone porównania, z których zaczerpnięto odsetki osób osiągających SVR, nie uwzględniały warunku kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: zmian zapalnych i włóknienia w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a, zatem wielkość osiąganego efektu w populacji odpowiadającej warunkom wnioskowanego programu lekowego jest niepewna.

Inne uwagi do modelu

- model nie uwzględnia możliwości, że osoby po przeszczepie wątroby mogą doświadczyć nawrotu choroby. Wnioskodawca również zidentyfikował takie ograniczenie: *„Pacjenci po przeszczepie wątroby mają dość wysokie ryzyko nawrotu zakażenia, jednak odsetek pacjentów, u których wykonany zostanie przeszczep, jest w modelu niski. W związku z tym dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci po przeszczepie nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej”*,
- model nie uwzględnia możliwości wystąpienia progresji włóknienia wątroby u pacjentów osiągających SVR (brak możliwości przejścia pomiędzy stanami „Odpowiedź SVR–brak marskości wątroby”→”Odpowiedź SVR–marskość wątroby”). Według dostępnej literatury (*Morisco 2013*) wystąpienie powikłań wątrobowych u osób osiągających SVR jest prawdopodobne, ale w bardzo niewielkim stopniu (3 osoby na 150 osób [2%], które osiągnęły SVR, doświadczyły powikłań wątrobowych w medianie czasu obserwacji 8,6 lat, co daje częstość występowania ok. 0,23% na osobę na rok). W publikacji *Maylin 2008* wskazano, że w medianie okresu obserwacji 3,27 lat, wśród osób, które osiągnęły SVR stopień włóknienia wątroby zmniejszył się u 56%, pozostał na stabilnym poziomie u 32%, zaś pogorszył się u 12%.
- model łączy osoby w stanie „brak marskości wątroby” z różnymi stopniami włóknienia wątroby ale jeszcze bez marskości. Wydaje się, że osoby z bardziej zaawansowanym stopniem włóknienia wątroby będą generować wyższe koszty niż osoby z mniej zaawansowanym stopniem a także, że osoby z różnym stopniem włóknienia wątroby będą miały różne szanse na osiągnięcie SVR. Podobną uwagę zgłoszono w rekomendacji CADTH 2015.

Uwagi do założeń wnioskodawcy:



Uwagi Agencji do wartości wejściowych w modelu i ich zgodności z deklarowanymi źródłami:

- roczne koszty niektórych stanów zdrowia w papierowej wersji analizy nie zgadzają się z wartościami wprowadzonymi do modelu (patrz tabela poniżej - stany: wyrównana marskość wątroby – brak SVR, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy). Ponadto w posterze, na który powołuje się wnioskodawca (*Kaczor 2012*) nie wymieniono tych kosztów.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 23. Koszty roczne stanów zdrowia

Koszt roczny stanów zdrowia, perspektywa NFZ / perspektywa wspólna		
Stany zdrowia	Wg papierowej wersji analizy wnioskodawcy	Wg modelu wnioskodawcy
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	399,59 / 5 258,20	3 399,59 / 5 258,20
Niewyrównana marskość wątroby	10 889,82 / 11 340,30	11 340,30 / 15 642,34
Rak wątrobowokomórkowy	37 905,16 / 39 473,20	39 473,20 / 40 977,45

Powyższa niezgodność implikuje trudności w oszacowaniu wiarygodności scenariuszów analizy wrażliwości: 10a i 10b, które nie zostały przedstawione w wersji papierowej analizy ekonomicznej, a które dotyczą testowaniu parametru „koszty roczne stanów zdrowia” z publikacji *Simons 2006* (10a) i *Orlewska 2003* (10b). Postanowiono zatem odstąpić od ich weryfikacji i przedstawiania w ramach AWA.

- Niejasny pozostaje sposób obliczenia kosztów pegINFα2a i 2b. Wnioskodawca przyjął w ramach analizy podstawowej jeden, wspólny koszt: 779,66 zł (zaś w ramach analizy wrażliwości przyjął wartość z komunikatów DGL-NFZ za okres styczeń-listopad 2014 r.: 726,32 zł). Nie podano jednak w obu wariantach sposobu obliczania tego kosztu.
- Długości trwania terapii dwu- i trójlekowej podane w modelu są inne niż zadeklarowano w papierowej wersji analizy.
- Koszt leczenia działań niepożądanych, w szczególności anemii, jest inny w modelu inne niż zadeklarowano w papierowej wersji analizy (analiza: 3205 zł – 3240 zł w zależności od przyjętej perspektywy, model: ok. 32 zł w obu perspektywach).
- Należy podkreślić, że nie wszystkie założenia wnioskodawcy zostały na tyle jasno opisane, że możliwe było pełne i precyzyjne sprawdzenie poprawności przyjętych założeń i obliczeń.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących SOF/LDV z pegINF α +RBV, BOC+pegINF α +RBV i TPV+pegINF α +RBV, w opinii analityków Agencji, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W odniesieniu do populacji pacjentów:

- z przeciwwskazaniami do stosowania schematów opartych na pegINF α ,
 - po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego o schematy terapii trójlekowej,
- w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak refundowanej technologii opcjonalnej w tej populacji pacjentów.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla:

- populacji dotąd nieleczonej, bez ograniczenia do stopni włóknienia wątroby (w tym dodatkowo - zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku - z ograniczeniem refundacyjnym dla stosowania terapii trójlekowej w populacji dotąd nieleczonej z genotypem rs 12979860 IL28B TT. Należy zauważyć, że zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ z 23.04.2015 r. ograniczenie to zostało zniesione i aktualnie nie obowiązuje),
- populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, bez ograniczenia do stopni włóknienia wątroby (w dwóch wariantach – dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 12 tyg. pochodzącą z badań ION-2 i LONESTAR oraz w wariantach dodatkowych – o skuteczność schematu SOF/LDV 24 tyg. pochodzącą z badań ION-2 i SIRIUS).
- populacji z przeciwwskazaniami do terapii INF, bez ograniczenia do stopni włóknienia wątroby.

4.5.2. Wyniki analizy dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo

Wyniki dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	SOF/LDV	BOC+pegINF α +RBV	TPV+pegINF α +RBV	pegINF α +RBV
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		12,22	12,57	11,28

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnim horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	SOF/LDV	BOC+pegINF α +RBV	TPV+pegINF α +RBV	pegINF α +RBV
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Koszty leczenia przeciwwirusowego		124 790,77	145 568,85	32 611,16
Pozostałe koszty		32 269,20	27 652,30	44 766,37
Koszty łączne		157 059,96	173 221,16	77 377,53
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Koszty leczenia przeciwwirusowego		124 790,77	145 575,43	32 611,71
Pozostałe koszty		39 387,20	33 593,57	55 024,39
Koszty łączne		164 177,96	179 169,01	87 636,11

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	vs BOC+pegINFα+RBV	vs TPV+pegINFα+RBV	vs pegINFα+RBV
Różnica wyników zdrowotnych			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALY]	90 699,49	104 923,03	88 351,82
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALY]	87 554,71	101 864,59	85 126,60

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast terapii trójlekowej opartej o BOC lub TPV oraz zamiast terapii dwulekowej pozwala osiągnąć większy efekt zdrowotny, rozumiany jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (inkrementalne wyniki zdrowotne wahają się w zależności od założonego komparatora od [redacted]).

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii dwu- i trójlekowej (różnica kosztów dla porównania z terapią dwu- i trójlekową wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV, TPV+pegINFα+RBV i pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 90 699,49 zł/QALY, 104 923,03 zł/QALY i 88 351,82 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 87 554,71 zł/QALY, 101 864,59 zł/QALY i 85 126,60 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariacie bez RSS w obu perspektywach.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą od [redacted]). Dla porównania z terapią dwulekową zastosowanie SOF/LDV zamiast pegINFα+RBV będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z terapią dwulekową wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted].

4.5.3. Wyniki analizy dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT

Wyniki dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+ pegINFα+RBV
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[redacted]	11,89	12,23

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+ pegINFα+RBV
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty leczenia przeciwwirusowego		124 790,77	145 568,85
Pozostałe koszty		36 822,40	32 265,29
Koszty łączne		161 613,17	177 834,14
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty leczenia przeciwwirusowego		124 790,77	145 575,43
Pozostałe koszty		45 085,07	39 365,90
Koszty łączne		169 875,84	184 941,33

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	vs BOC+pegINFα+RBV	vs TPV+pegINFα+RBV
Różnica wyników zdrowotnych		
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALY]	71 561,82	77 383,27
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALY]	68 361,39	74 236,27

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast terapii trójlekowej opartej o BOC lub TPV pozwala osiągnąć większy efekt zdrowotny, rozumiany jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (inkrementalne wyniki zdrowotne wahają się w zależności

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej (różnica kosztów wynosi w perspektywie płatnika publicznego w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV i TPV+pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 71 561,82 zł/QALY i 77 383,27 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 68 361,39 zł/QALY i 74 236,27 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariacie bez RSS w obu perspektywach.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą

W efekcie SOF/LDV

w obu perspektywach.

4.5.4. Wyniki analizy dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, LONESTAR)

Wyniki dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 12 tyg. pochodząca z badań ION-2 i LONESTAR

Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+pegINFα+RBV	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)				

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+pegINFα+RBV	BSC
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Koszty leczenia przeciwwirusowego		159 813,23	150 307,98	0,00
Pozostałe koszty		31 405,82	32 405,42	67 743,10
Koszty łączne		191 219,05	182 713,40	67 743,10
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Koszty leczenia przeciwwirusowego		159 813,24	150 311,24	0,00
Pozostałe koszty		38 357,50	39 605,09	83 793,05
Koszty łączne		198 170,74	189 916,33	83 793,05

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	vs BOC+pegINFα+RBV	vs TPV+pegINFα+RBV	vs BSC
Różnica wyników zdrowotnych			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALY]	79 272,40	80 433,54	59 984,23
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALY]	75 940,86	77 135,70	56 390,39

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast terapii trójlekowej opartej o BOC lub TPV oraz zamiast najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) pozwala osiągnąć większy efekt zdrowotny, rozumiany jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (inkrementalne wyniki zdrowotne wahają się w zależności od założonego komparatora).

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej i BSC (różnica kosztów dla porównania z terapią trójlekową wynosi w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, zaś dla porównania z BSC wynosi w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV i TPV+pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 79 272,40 zł/QALY i 80 433,54 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 75 940,86 zł/QALY i 77 135,70 zł/QALY. Dla porównania z BSC wartość współczynnika

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

ICUR bez uwzględnienia RSS wynosi z perspektywy płatnika publicznego 59 984,23 zł/QALY i 56 390,39 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariancie bez RSS w obu perspektywach dla porównania z terapią trójlekową i BSC.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]). Dla porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowanie SOF/LDV zamiast BSC będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted] w obu perspektywach.

4.5.5. Wyniki analizy dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, SIRIUS)

Dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej modelowane o dane dotyczące skuteczności z badania SIRIUS (populacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia) dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 24 tyg. pochodząca z badań ION-2 i SIRIUS

Tabela 33. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+pegINFα+RBV	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	SOF/LDV	BOC+pegINFα+RBV	TPV+pegINFα+RBV	BSC
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Koszty leczenia przeciwwirusowego	[redacted]	159 813,54	150 307,98	0,00
Pozostałe koszty	[redacted]	31 405,82	32 405,42	67 743,10
Koszty łączne	[redacted]	191 219,36	182 713,40	67 743,10
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Koszty leczenia przeciwwirusowego	[redacted]	159 813,55	150 311,24	0,00
Pozostałe koszty	[redacted]	38 357,50	39 605,09	83 793,05
Koszty łączne	[redacted]	198 171,06	189 916,33	83 793,05

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	vs BOC+pegINFα+RBV	vs TPV+ pegINFα+RBV	vs BSC
Różnica wyników zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	79 618,33	80 759,81	60 074,82
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	76 289,88	77 464,96	56 481,68

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast terapii trójlekowej opartej o BOC lub TPV oraz zamiast najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) pozwala osiągnąć większy efekt zdrowotny, rozumiany jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (inkrementalne wyniki zdrowotne wahają się w zależności od założonego komparatora [redacted]).

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej i BSC (różnica kosztów dla porównania z terapią trójlekową wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej, zaś dla porównania z BSC wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINF α +RBV i TPV+pegINF α +RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 79 618,33 zł/QALY i 80 759,81 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 76 289,88 zł/QALY i 77 464,96 zł/QALY. Dla porównania z BSC wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynosi z perspektywy płatnika publicznego 60 074,82 zł/QALY i 56 481,68 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariancie bez RSS w obu perspektywach dla porównania z terapią trójlekową i BSC.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]). Dla porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowanie SOF/LDV zamiast BSC będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted] w obu perspektywach.

4.5.6. Wyniki analizy dla populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF

Wyniki dla populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	SOF/LDV	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania leku Harvoni (SOF/LDV) z wybranymi komparatorami w dożywotnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	SOF/LDV	BSC
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty leczenia przeciwwirusowego	[redacted]	0,00
Pozostałe koszty	[redacted]	71 824,75
Koszty łączne	[redacted]	71 824,75
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty leczenia przeciwwirusowego	[redacted]	0,00
Pozostałe koszty	[redacted]	88 838,55
Koszty łączne	[redacted]	88 838,55

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	vs BSC
Różnica wyników zdrowotnych	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	50 186,76
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALY]	46 802,10

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii interferonami wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast BSC pozwala osiągnąć większy efekt zdrowotny, rozumiany jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (inkrementalne wyniki zdrowotne wyniosły [redacted]).

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii BSC (różnica kosztów wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BSC wynosi z perspektywy płatnika publicznego 50 186,76 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi 46 802,10 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariantach bez RSS w obu perspektywach.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z BSC wiąże się z koniecznością poniesienia większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii BSC (różnica kosztów wynosi odpowiednio od [redacted]). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie od [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy.

4.5.7. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wartość progową ceny zbytu netto produktu leczniczego Harvoni w odniesieniu do wybranych komparatorów przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł, przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

W odniesieniu do populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania schematów opartych na pegIFNα i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego o schematy terapii trójlekowej, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak refundowanej technologii opcjonalnej w tej populacji pacjentów.

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii alternatywnej, przy uwzględnieniu jedynie kosztu substancji czynnej i długości trwania terapii zgodnie ze schematami zawartymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.5.7. Obliczenia własne Agencji).

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 39. Progowa cena zbytu netto Harvoni bez RSS (z RSS) w odniesieniu do wybranych komparatorów

Populacja	Komparator	Cena progowa [zł]	Cena progowa, wynikająca z wynikająca z okoliczności zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [zł]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	BOC+pegINFα+RBV	74 772,27	38 655,41
	TPV+pegINFα+RBV	68 739,35	41 743,73
	pegINFα+RBV	82 676,74	18 865,65
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT	BOC+pegINFα+RBV	84 895,73	40 979,70
	TPV+pegINFα+RBV	79 023,41	44 114,64
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i LONESTAR)	BOC+pegINFα+RBV	76 640,36	46 988,24
	TPV+pegINFα+RBV	77 138,58	45 106,13
	BSC	117 286,78	nd
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i SIRIUS)	BOC+pegINFα+RBV	76 498,47	46 954,03
	TPV+pegINFα+RBV	76 996,69	45 072,58
	BSC	117 144,89	nd
Populacja osób z przeciwwskazaniami do terapii INF	BSC	136 016,57	nd
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	BOC+pegINFα+RBV	75 836,48	39 916,69
	TPV+pegINFα+RBV	69 519,80	42 644,96
	pegINFα+RBV	84 502,56	21 206,14
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT	BOC+pegINFα+RBV	86 221,87	42 593,79
	TPV+pegINFα+RBV	80 069,34	45 353,74
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i LONESTAR)	BOC+pegINFα+RBV	77 602,54	48 127,92
	TPV+pegINFα+RBV	78 161,26	46 327,85
	BSC	120 440,02	nd
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i SIRIUS)	BOC+pegINFα+RBV	77 456,26	48 088,68
	TPV+pegINFα+RBV	78 014,99	46 289,24
	BSC	120 293,75	nd
Populacja osób z przeciwwskazaniami do terapii INF	BSC	139 480,55	nd

4.5.8. Wyniki analizy wrażliwości

Ze względu na obszerność wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawionych przez wnioskodawcę, w ramach AWA przedstawiono wyłącznie te wyniki, przy których następuje zmiana wnioskowania (tj. wnioskowana technologia w porównaniu z wybranym komparatorem przekracza próg opłacalności 119 577 zł w którymkolwiek wariantcie (z/bez RSS) i w którejkolwiek perspektywie (płatnika publicznego/wspólnej) w porównaniu do wyników analizy podstawowej. Całość wyników zamieszczona jest

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na str.128-161. Należy zauważyć, że w zdecydowanej większości nie dochodzi do zmiany wnioskowania przy zmianie wybranego parametru (tj. wnioskowana technologia nie przekracza przyjętego progu opłacalności w porównaniu z wybranym komparatorem).

Zmiana 3 parametrów w wariancie bez RSS powoduje zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej, tj.:

- zmiana stopy dyskontowania z 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów na 5% dla efektów i 5% dla kosztów,
- zmiana kosztów za opakowanie leków stosowanych w terapii pWZWC z obliczonych przez wnioskodawcę kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ (pegINFα2b i pegINFα2a: 779,66 zł, TPV: 14 105,28 zł, BOC: 10 330,74 zł) na obliczone przez wnioskodawcę koszty wynikające z komunikatu DGL-NFZ od stycznia do listopada 2014 r. (wartość refundacji za opakowanie substancji czynnych, uwzględniająca potencjalne RSS: pegINFα2b i pegINFα2a: 726,32 zł, TPV: 8 545,36 zł, BOC: 14 008,62 zł),
- zmiana czasu trwania terapii lekiem Harvoni z wartości przyjętych w analizie podstawowej: 12 tyg. u osób bez marskości wątroby i 24 tygodni u osób z marskością wątroby na: 12 tyg. u osób uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby i 24 tyg. u osób leczonych nieskutecznie bez marskości wątroby oraz 24 tyg. u pacjentów z marskością wątroby (długość terapii wynikająca z projektu programu lekowego).

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy, bez uwzględniania RSS (z RSS)

Populacja	Komparator	Zmieniony parametr	Perspektywa	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%], bez RSS	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	Cena progowa, wynikająca z okoliczności zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [zł]*
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	TPV+ pegINFα+ RBV	Stopa dyskonta	NFZ	135 984,48	+30%	61 769,54	41 452,08
			Wspólna	132 020,63		62 549,98	42 343,29
		Koszty leków	NFZ	126 418,40	+20%	63 254,23	35 799,28
			Wspólna	123 359,97	+24%	64 034,67	36 700,51
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, LONESTAR)	BOC+ pegINFα+ RBV	Czas trwania terapii lekiem Harvoni	NFZ	220 444,80	+178%	47 027,81	28 734,37
			Wspólna	217 097,92	+186%	47 624,14	29 440,21
	TPV+ pegINFα+ RBV		NFZ	211 996,48	+164%	47 331,87	27 584,53
			Wspólna	208 684,01	+171	47 965,12	28 340,49

*kalkulacja ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że:

- w populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo, w zależności od przyjętego komparatora i perspektywy, prawdopodobieństwo, że terapia SOF/LDV jest opłacalna wynosi od 69,7% do 98,6% w wariancie bez RSS i 100% w wariancie z RSS,
- w populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT w zależności od przyjętego komparatora i perspektywy, prawdopodobieństwo, że terapia SOF/LDV jest opłacalna wynosi od 96,3% do 97,7% w wariancie bez RSS i 100% w wariancie z RSS,

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

- w populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2, LONESTAR) w zależności od przyjętego komparatora i perspektywy, prawdopodobieństwo, że terapia SOF/LDV jest opłacalna wynosi od 97,7% do 100% w wariancie bez RSS i 100% w wariancie z RSS,
- w populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF w zależności od przyjętego komparatora i perspektywy, prawdopodobieństwo, że terapia SOF/LDV jest opłacalna wynosi 100% w wariancie bez RSS i z RSS.

4.5.9. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii alternatywnej, przy uwzględnieniu jedynie kosztów substancji czynnych i długości trwania terapii zgodnie ze schematami przyjętymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy. Ze względu na zapisy dokumentu RSS, nie szacowano ceny z uwzględnieniem RSS.

Wśród osób dotąd nieleczonych uwzględniono jedynie porównanie w populacji bez względu na genotyp IL28B, ze względu na zniesienie tego ograniczenia refundacyjnego w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

W odniesieniu do populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania schematów opartych na pegINFα oraz populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia opartego o schematy terapii trójlekowej, w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak refundowanej technologii opcjonalnej w tej populacji pacjentów.

Tabela 41. Progowa cena zbytu netto Harvoni bez RSS w odniesieniu do wybranych komparatorów

Populacja		Komparator	Wartość progowa CZN, wynikająca z wynikająca z okoliczności zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji
Populacja osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo	F2-F3	BOC+pegINFα+RBV	
	F4		
	F2-F3	TPV+pegINFα+RBV	
	F4		
	F2-F3	pegINFα+RBV	
	F4		
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i LONESTAR)	F2-F3	BOC+pegINFα+RBV	
	F4		
	F2-F3	TPV+pegINFα+RBV	
	F4		
Populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (ION-2 i SIRIUS)	F2-F3	BOC+pegINFα+RBV	
	F4		
	F2-F3	TPV+pegINFα+RBV	
	F4		

Ponadto, w związku ze zmianą kształtu programu „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” (Obwieszczenie MZ z 24.04.2015 r.), w ramach którego od 1 maja 2015 r. refundowany jest produkt leczniczy Olysio oraz zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w raporcie Agencji dla produktu leczniczego Olysio (AWA nr AOTMiT-OT-4351-5/2015, tabela 10 str. 26), iż jest to technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpi schematy trójlekowe PegINFα+RBV+TPV/BOC, przedstawiono dodatkowe obliczenia analityków Agencji.

Poniższe obliczenia mają na celu oszacowanie ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania SOF/LDV nie jest wyższy niż koszt stosowania schematu SMV+pegINFα+RBV, przy uwzględnieniu jedynie kosztów substancji czynnych i długości trwania terapii zgodnie ze schematem podania leku Harvoni w projekcie programu lekowego i zgodnie z obowiązującym programem lekowym dla leku Olysio.

Ze względu na zapisy dokumentu RSS dla produktu leczniczego Harvoni, nie szacowano ceny z uwzględnieniem RSS.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 42. Progowa cena zbytu netto Harvoni bez RSS w odniesieniu do SMV+pegINFα+RBV

Schematy stosowania terapii pWZW C		Wartość progowa CZN, wynikająca z okoliczności zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji
SOF/LDV 12 tyg.	SMV+pegINFα+RBV (12 tyg.) + pegINFα+RBV (12 tyg.)	██████████
SOF/LDV 12 tyg.	SMV+pegINFα+RBV (12 tyg.) + pegINFα+RBV (36 tyg.)	██████████
SOF/LDV 24 tyg.	SMV+pegINFα+RBV (12 tyg.) + pegINFα+RBV (12 tyg.)	██████████
SOF/LDV 24 tyg.	SMV+pegINFα+RBV (12 tyg.) + pegINFα+RBV (36 tyg.)	██████████

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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 preparatu Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir) 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 analizy wnioskodawcy zdefiniowano zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego obejmującego terapię SOF/LDV jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 oraz ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 . wg skali Scheuera.

Liczbę osób kwalifikujących się do nowego programu leczenia WZW C oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla PegIFN α .

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono zgodnie z następującym schematem:

- na podstawie historycznego zużycia PegIFN α w terapii przewlekłego WZW C przeprowadzono prognozę zużycia tego leku w WOT na kolejne lata analizy poczynając od 1 lipca 2015 roku,
- na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypów wirusa HCV, stopni zwłóknienia wątroby, wariantu genu IL28B oraz linii leczenia przeciwwirusowego w populacji pacjentów z WZW C w Polsce wyznaczono rozkład tych pacjentów na podgrupy różniące się sposobem stosowania PegIFN α w schematach dwulekowych i trójlekowych,
- obliczono przeciętną długość stosowania PegIFN α w schematach dwulekowych i trójlekowych w wyróżnionych podgrupach chorych na podstawie danych o przerywaniu terapii z badań klinicznych i zapisów obowiązującego programu leczenia WZW C,
- korzystając z wyników obliczeń wykonanych w poprzednich krokach, dokonano podziału prognozowanej liczby tygodni leczenia (WOT) PegIFN α na kolejne lata analizy (krok 1.) na liczby WOT przypadające na poszczególne podgrupy pacjentów, a następnie przy uwzględnieniu wyznaczonych dla nich przeciętnych długości terapii PegIFN α (krok 3.) wyznaczono liczbę sprzedanych kursów terapii PegIFN α ,
- na podstawie liczby zrefundowanych kursów terapii PegIFN α wyznaczono liczbę pacjentów leczonych i rozpoczynających terapię przeciwwirusową w kolejnych latach analizy z podziałem na genotypy HCV, linie leczenia przeciwwirusowego oraz stopnie zwłóknienia wątroby.

W obliczeniach wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące charakterystyk populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, na bazie których w ramach obowiązującego na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją programu lekowego dokonywany jest wybór stosowanego schematu terapii przeciwwirusowej, tj.: genotyp HCV, stopień zwłóknienia wątroby, wcześniejsze terapie, wariant genu IL28B, występowanie przeciwwskazań do IFN.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia z zastosowaniem preparatu Harvoni będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2015 roku.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet rozważono dwa scenariusze analizy:

- istniejący, w którym Harvoni nie jest finansowany ze środków publicznych, oraz
- nowy, w którym Harvoni jest refundowany w ramach nowego programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty związane z realizacją programu lekowego: koszty leków przeciwwirusowych oraz koszty monitorowania i diagnostyki.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „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 PegIFN α 2a w populacji docelowej przeprowadzone zostało na podstawie danych o zużyciu interferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW C oraz WZW B. Oszacowania zużycia PegIFN α 2a 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 PegIFN α 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 PegIFN α , ze względu na konstrukcję obowiązującego programu lekowego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi α oraz naturalnym α ”.
- „Liczbę terapii trójlekowych z BOC/TPV w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych o liczbie zrealizowanych terapii dwulekowych PegIFN α i RBV. Ze względu na stosunkowo krótki czas refundacji BOC/TPV prognozowanie sprzedaży w oparciu o dotychczasowe zużycie miałoby ograniczoną wiarygodność. Z uwagi na stosowanie tych leków w skojarzeniu z PegIFN α zastosowane w analizie podejście wydaje się być uzasadnione”.
- „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 PegIFN α . Z drugiej strony, w odnalezionych badaniach raportowano łączne odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia PegIFN α lub RBV. Stąd, przyjęta wartość może być zawyżona”.
- „Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym oraz czas trwania terapii w schemacie trójlekowym z BOC przyjęte zostały na podstawie danych z analizy wpływu na budżet dla BOC będącej częścią raportu HTA (...). Wszystkie ograniczenia tej analizy są również ograniczeniami niniejszego opracowania”.
- „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 SOF/LDV 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 Harvoni w miejsce dotychczas stosowanych schematów terapeutycznych. Pominięcie tych kosztów w analizie prowadzi do niedoszacowania dodatkowych oszczędności, jakie mogą wynikać z wprowadzenia terapii SOF/LDV”.

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. 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 α zrefundowanych w kolejnych latach. Patrz komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	W analizie wnioskodawcy wybrano horyzont 5. letni – przedstawiono następującą argumentację: „stan równowagi najprawdopodobniej ustali się w dłuższym okresie czasu w związku z przewidywaną zmianą liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo wywołaną wprowadzeniem terapii preparatem Harvoni”.
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	Analizę wnioskodawcy wykonano w oparciu o zapisy programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” obowiązującego w dniu składania wniosku. Po dacie złożeniu wniosku refundacyjnego, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r., program lekowy uległ zmianie (patrz komentarz pod tabelą).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Terapia z zastosowaniem preparatu Harvoni będzie alternatywą dla schematów PegIFN α + RBV oraz PegIFN α + RBV + BOC/TVR. Ze względu na wyższą skuteczność preparatu Harvoni w porównaniu z terapią dwulekową oraz terapią trójlekową z BOC/TPV założono, że oceniana interwencja zastosowana zostanie u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na brak skutecznej alternatywnej terapii dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α założono, że wszyscy tacy pacjenci leczenia będą preparatem Harvoni, przy czym w przypadku pacjentów, u których przeciwwskazaniem była niewyrównana marskość wątroby, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego stosuje się terapię dwulekową z RBV.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Preparat Harvoni nie jest obecnie finansowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/?	W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

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

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Komentarz analityków Agencji

- 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 faktem corocznej kumulacji tych pacjentów w scenariuszu aktualnym, ze względu na brak obecnie refundowanych bezinterferonowych opcji terapeutycznych. W sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Harvoni, skumulowana populacja pacjentów oczekujących na leczenie, włączona zostanie do terapii wnioskowanym preparatem w pierwszym roku refundacji.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi przyjęcie w analizie podstawowej odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej na poziomie 3,8% wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, podczas gdy w opinii ekspertów, na których powołano się w analizach wnioskodawcy, wartość ta sięga do 20%. Zasadne wydaje się zatem przyjęcie wartości przedstawionej w analizie wrażliwości (17,3% - wariant C1) jako wariantu zbliżonego do wartości rzeczywistych. Oszacowanie wnioskodawcy nie uwzględnia również zjawiska kumulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN z lat poprzedzających horyzont czasowy analizy.
- Wykorzystane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy ceny komparatorów (telaprewir, boceprewir, PegIFN α) zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych nie stanowią rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika, gdyż nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Wariant uwzględniający koszty komparatorów obliczonych na podstawie danych NFZ przedstawiono analizie wrażliwości (wariant D1). Wydaje się, iż zasadne byłoby uwzględnienie go jako wariantu głównym analizy wraz z jednoczesnym uwzględnieniem wyższego niż przyjęty w analizie podstawowej odsetka osób z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu.
- 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.
- Szacując populację i zużyte zasoby założono, że pacjenci leczeni są najbardziej skuteczną z możliwych terapii, tj. jeśli np. kwalifikują się do dwulekowej terapii PR lub trójlekowej terapii z BOC/TVR, to zastosowana będzie bardziej skuteczna terapia trójlekowa. Dodatkowo założono, że pacjent po niepowodzeniu terapii w kolejnej linii może być leczony jedynie schematem o wyższej skuteczności. Należy zauważyć, że zgodnie z przyjętym w analizie wnioskodawcy założeniem, pacjenci, u których terapia lekiem Harvoni nie powiedzie się, nie będą przystępować do leczenia innymi dostępnymi w ramach programu opcjami terapeutycznymi. Przyjęcie powyższych założeń może prowadzić do niedoszacowania wydatków płatnika w kolejnych latach.

Założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu

W analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem programu lewkowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Według zapisów tego programu terapia trójlekowa z BOC/TPV jest stosowana u pacjentów nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych z obecnością genu IL28B TT oraz u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami, przy czym w obu populacjach wymagane jest stwierdzenie włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer’a.

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r., zgodnie z zapisami programu lewkowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” terapia trójlekowa z BOC/TPV może być zastosowana bez konieczności spełnienia warunku stwierdzenia włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer’a oraz dodatkowo w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych nie jest wymagana obecność genu IL28B TT. Ponadto w programie pojawiła się nowa opcja terapeutyczna tj. terapia trójlekowa z SMV.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 44. Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu istniejącym i nowym w kolejnych latach analizy

Populacja	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz istniejący					
I linia leczenia	1906	1897	1888	1880	1872
Kolejne linie leczenia	583	422	631	654	674
Przeciwwskazania do interferonu	0	0	0	0	0
Razem	2489	2319	2519	2533	2547
Scenariusz nowy					
I linia leczenia	1906	1897	1888	1880	1872
Kolejne linie leczenia	583	10	37	63	86
Przeciwwskazania do interferonu	51	51	51	50	50
Razem	2540	1957	1975	1993	2009

Różnice w liczebności populacji docelowej między scenariuszem istniejącym i prognozowanym wynikają z:

- uwzględnienia w scenariuszu nowym pacjentów niekwalifikujących się do terapii interferonem, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej opcji terapeutycznej, natomiast w przypadku refundacji SOF/LDV będą leczeni w ramach programu lekowego,
- wyższej skuteczności leczenia schematami SOF/LDV niż innymi schematami, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie liczby pacjentów leczonych w ramach II linii terapii.

Tabela 45. Wydatki całkowite płatnika – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, scenariusz nowy, bez RSS (z RSS) [mln zł]

Kategoria	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków, w tym:	109,0	140,4	169,1	172,3	175,2					
PegIFN α	48,4	70,2	76,6	77,4	78,2	12,0	18,4	18,4	18,4	18,4
BOC	20,6	24,0	31,9	32,7	33,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
TVR	40,0	46,2	60,6	62,2	63,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SOF/LDV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0					
RBV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0					
Monitorowanie terapii	4,3	6,2	6,7	6,8	6,8	2,6	2,8	2,7	2,8	2,8
Wydatki całkowite	113,3	146,6	175,8	179,1	182,0					

Tabela 46. Wydatki inkrementalne płatnika – analiza podstawowa, bez RSS (z RSS) [mln zł]

Kategoria	Wydatki inkrementalne				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków, w tym:					
PegIFN α	-36,4	-51,8	-58,2	-59,0	-59,8
BOC	-20,6	-24,0	-31,9	-32,7	-33,5
TVR	-40,0	-46,2	-60,6	-62,2	-63,6
SOF/LDV					
RBV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Monitorowanie terapii	-1,7	-3,4	-4,0	-4,0	-4,0
Wydatki całkowite					

Według analizy wnioskodawcy, rozpoczęcie finansowania w populacji docelowej preparatu Harvoni spowoduje w wariantcie bez uwzględnienia RSS wzrost całkowitych wydatków w pierwszym roku o około [] oraz o około [] w kolejnych latach. Z kolei w wariantcie z uwzględnieniem RSS w pierwszym roku nastąpi wzrost całkowitych wydatków [] natomiast od drugiego roku szacowane są oszczędności, które wyniosą około [] w kolejnych latach.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono także jednokierunkowe analizy wrażliwości z uwzględnieniem zmiany następujących parametrów: odsetek pacjentów leczonych, struktura zwłóknienia wątroby, odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami, koszty leków oraz czas trwania terapii z zastosowaniem SOF/LDV. W poniższej tabeli przedstawiono minimalny oraz maksymalny wariant oszacowań bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 47. Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, wariant minimalny oraz maksymalny, z RSS oraz bez RSS

Wariant		Wydatki na terapię SOF/LDV					Wydatki całkowite				
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
bez RSS	minimalny	336,4	258,5	250,0	256,0	261,5	246,1	141,5	103,3	105,7	107,9
	maksymalny	529,9	414,2	374,5	384,5	393,6	431,6	289,1	220,0	226,8	233,0
z RSS	minimalny										
	maksymalny										

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.


6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego


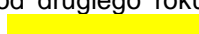

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie ekspertów, którzy w swoich stanowiskach przekazali uwagi dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

Tabela 48. Uwagi ekspertów do treści proponowanego programu lekowego

Ekspert	Uwagi do treści wnioskowanego programu lekowego
	<p>„(...) ze względów epidemiologicznych korzystne byłoby (...) rozszerzenie możliwości zastosowania (...) u chorych z małym włóknieniem wątroby (F0-F1), które byłoby krokiem w kierunku eradykacji zakażenia HCV w populacji polskiej.</p> <p>Ponadto koniecznym jest dopuszczenie metod nieinwazyjnych oceny stopnia uszkodzenia wątroby w postępowaniu kwalifikacyjnym do terapii przeciwwirusowych, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami towarzystw naukowych. Biopsja wątroby jest dla pacjenta zabiegiem bolesnym, stresogennym, obciążonym ryzykiem powikłań oraz wiąże się z kilkudniową hospitalizacją. Na całym świecie do badania stanu wątroby wykorzystuje się urządzenia elastograficzne. Nie ma naukowego uzasadnienia by w Polsce wszyscy pacjenci, którzy chcą otrzymać refundowaną terapię musieli być poddawani biopsji”.</p>

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie mające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych polegające na zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowanego leku. Finansowanie leku Harvoni w ramach wnioskowanego programu lekowego wymagać będzie poniesienia dodatkowych kosztów w wysokości ok. 962 mln zł z budżetu płatnika publicznego w horyzoncie 5 lat.

Przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie WZW C wzrosną w pierwszym roku refundacji leku o  ale od drugiego roku analizy wygenerowane zostaną oszczędności, które w kolejnych latach wynosić będą od  (łącznie w ciągu 5 lat uzyskane oszczędności wyniosą około .

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 4 rekomendacje refundacyjne (CADTH 2015, SMC 2015, HAS 2015 oraz PBAC 2015) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Harvoni w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C. Szczegóły każdej z nich zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH 2015	Harvoni	<p>Rekomendacja: CADTH rekomenduje zastosowanie Harvoni u osób dorosłych z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby HCV o genotypie 1 po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2, leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C, oraz znaczne zmniejszenie proponowanej przez wnioskodawcę ceny. <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 RCT wskazują na to, że osoby z pWZW C o genotypie 1 leczone LDV/SOF (+/-RBV) uzyskują wysokie wskaźniki osiągnięcia SVR w 12 tyg. leczenia (zarówno osoby wcześniej leczone, jak i nieleczone), wnioskowana technologia lekowa (w proponowanej cenie), w porównaniu do leczenia sofosbuwir+symeprewir+PegINF+RBV jest kosztowo efektywna u pacjentów bez marskości wątroby, zarówno wcześniej leczonych jak i nieleczonych – jednak organ wydający decyzję dotyczącą nowych, kosztownych terapii przeciw pWZW C, musi mieć jednocześnie na uwadze budżet przeznaczony na refundację produktów leczniczych oraz całego systemu ochrony zdrowia, ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych i ograniczeń płynących z modelu farmakoeconomicznego wnioskodawcy, CDEC nie był w stanie ocenić opłacalności Harvoni w odniesieniu do stopnia zwłóknienia wątroby (zwłaszcza u pacjentów z F0 lub F1).
SMC 2015	Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), 90 mg/400 mg, tabletki powlekane	<p>Rekomendacja: Harvoni, we wskazaniu leczenie osób dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, jest rekomendowany do ograniczonego stosowania - tylko osoby z 1 oraz 4 genotypem HCV.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> w 3, niekontrolnych badaniach III fazy (przeprowadzonych u pacjentów z pWZW C o genotypie 1: wcześniej leczonych/nieleczonych, z obecnością lub bez marskości wątroby), osoby leczone LDV/SOF (+/-RBV) uzyskały wysokie wskaźniki SVR w 12 tyg. leczenia (93-99%) co było wynikiem znacznie wyższym w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, nie przedstawiono żadnych danych klinicznych, ani ekonomicznych dotyczących osób z pWZW C o genotypie 3 z marskością wątroby, wcześniej leczonych lub nieleczonych.
HAS 2015	Harvoni, 90 mg/400 mg, tabletki powlekane	<p>Rekomendacja: HAS rekomenduje refundowanie preparatu Harvoni we wnioskowanym wskazaniu: leczenie osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (poziom refundacji: 65%).</p> <p>Uzasadnienie: produkt leczniczy Harvoni jest opcją leczenia pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1, 3 oraz 4. Jest to nowy lek, który może być stosowany w szerokiej grupie pacjentów (m.in. osób bez lub z obecnością pozawątrobowych manifestacji zakażenia HCV).</p>
PBAC 2015	Harvoni, ledipaswir 90mg/sofosbuwir 400 mg Daclinzta, daklataswir, tab. 30 lub 60 mg, oraz Sovaldi, sofosbuwir 400 mg	<p>Rekomendacja: PBAC rekomenduje stosowanie LDV/SOF, SOF oraz DCV u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.</p> <p>Uzasadnienie: nowe leki na pWZW C są bardzo efektywne klinicznie, natomiast wg PBAC przy proponowanej przez wnioskodawcę cenie są one nieefektywne kosztowo. Podkreślono, że istnieje zapotrzebowanie na terapię bezinterferonowe.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Belgia	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Dania	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	nie
Estonia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	nie
Francja	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Grecja	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Hiszpania	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Holandia	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Irlandia	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	nie
Norwegia	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	nie
Portugalia	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	nie
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	tak	100%	populacja pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4	nie
Szwecja	tak	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	nie
Węgry	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	brak
Wielka Brytania	tak	100%	populacja pacjentów przeznaczonych do transplantacji wątroby, dla pozostałej populacji proces refundacyjny trwa	brak
Włochy	nie	nie dotyczy	proces refundacyjny trwa	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Harvoni jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w 24 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%.

W Szwajcarii populacja została ograniczona do pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4, natomiast w Wielkiej Brytanii do pacjentów przeznaczonych do transplantacji wątroby (dla pozostałej populacji proces refundacyjny trwa). W pozostałych krajach lek Harvoni refundowany jest zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).


11. Opinie ekspertów

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

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (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>„Rejestracja leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które można łączyć w schematy nie zawierające interferonu, zapewniła możliwość terapii zakażenia HCV o niezmiernie wysokiej skuteczności, dobrym profilu bezpieczeństwa oraz krótkim czasie trwania. Leczenie oparte na interferonie cechowała duża uciążliwość dla chorego: znaczna ilość zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych), konieczność podawania leków w formie iniekcji, a także znacznie niższa skuteczność, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby.</p> <p>Terapia bezinterferonowa z zastosowaniem leku Harvoni u chorych zakażonych genotypem 1 charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz niewielką ilością zdarzeń niepożądanych. Skuteczność leczenia jest również wysoka u chorych z niewielkim, jak i z bardzo zaawansowanym włóknieniem wątroby, u chorych uprzednio nieleczonych, jak i u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia opartego na interferonie.</p> <p>Technologia ta daje długo oczekiwaną możliwość leczenia chorym z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy przez wiele lat pozostawali bez żadnej opcji terapeutycznej.</p> <p>Ledipaswir wchodzący w skład preparatu Harvoni reprezentuje grupę leków, które dotychczas nie były dostępne w Polsce (inh bitor NS5A). Wprowadzenie zestawu sofosburi/ledipaswir do programu lekowego dałoby możliwość leczenia również u chorych, u których terapia z inh bitorami proteazy była nieskuteczna”.</p>	<p>„Ponieważ nowoczesne terapie bezinterferonowe stanowią istotny przełom w leczeniu zakażenia HCV i posiadają przewagę w każdym aspekcie nad dotychczasowymi schematami terapeutycznymi, nie znajdują powodów, dla których technologia ta nie miałaby być finansowana ze środków publicznych”.</p>	<p>„Terapia lekiem Harvoni, jako terapia bezinterferonowa, jest długo wyczekiwaną technologią dającą szansę na wyleczenie dużej grupie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu lub z nietolerancją interferonu, dla których nie ma obecnie ŻADNYCH możliwości leczenia przeciwwirusowego. Wielu z tych chorych ma zaawansowaną chorobę wątroby, a zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej bez interferonu mogłoby uratować ich zdrowie, a nawet życie. Wielu chorych mogłoby w ten sposób uniknąć niezmiernie kosztownej transplantacji wątroby.</p> <p>Terapie bezinterferonowe powinny docelowo całkowicie zastąpić leczenie oparte na interferonie (mniej skuteczne i cechujące się znaczną ilością działań niepożądanych). 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>

Dodatkowo, według stanowiska prof. dr. hab. med. Krzysztofa Simona, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych, przekazanego Agencji w postępowaniu dotyczącym innego leku przeciw pWZW typu C, każda, wysoce skuteczna terapia p/HCV w schemacie bezinterferonowym i to niezależnie od genotypu powinna być finansowana ze środków publicznych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.540.3.2015.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 produktu leczniczego:

- Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217,

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”.

Lek ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie, wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek Harvoni jest po raz pierwszy 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 rozwija 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

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano terapię dwulekową pegylovanym interferonem i rybawiryną oraz terapię dwulekową w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, u pacjentów z genotypem 1 HCV, finansowane są: terapia dwulekowa z pegylovanym interferonem i rybawiryną (PegINF + RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem, telaprewirem bądź symeprewirem (dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Harvoni, schemat z symeprewirem nie był finansowany ze środków publicznych).

Według opinii [REDAKTOWANE], schematami leczenia, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, są głównie schematy: PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+TPV/BOC.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla preparatu Harvoni nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami. Ponadto, wszystkie dostępne badania III fazy zaprojektowano wyłącznie w celu oceny różnych schematów podawania preparatu Harvoni, natomiast w żadnym nie zaplanowano grupy kontrolnej, która otrzymywałaby standardowe leczenie, co uniemożliwiło przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W związku z powyższym autorzy analizy uznali, iż w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównanie pośredniego bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Porównawczą ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o zestawienie wartości dla skumulowanego prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 lub 24 tygodniach. Dowody pozwalające na określenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR i profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych (schematy zawierające preparat Harvoni, terapia standardowa, schematy zawierające BOC lub TPV) uzyskano na podstawie trzech odrębnych przeszukań systematycznych.

„Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań RCT dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Harvoni w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 HCV:

- 3 badania fazy III: ION-1, ION-2 oraz ION-3
- 3 badania fazy II: ELECTRON, LONESTAR, SIRIUS.

Ponadto w celu przeprowadzenia porównawczej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z terapią standardową 2 lekową oraz z terapiami 3 lekowymi zawierającymi boceprewir lub telaprewir, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 24 RCT dotyczących skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej PegIFN α + RBV, w tym:
 - 1 badanie dla porównania PegIFN α względem leukocytarnego IFN α ,
 - 2 badania dla porównania PegIFN α względem rIFN α ,
 - 8 badań porównujących ze sobą PegIFN α 2a z PegIFN α 2b,
 - 13 badań porównujące PegIFN α względem terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.
- 12 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na proteazach wirusowych I generacji, w tym:
 - 8 badań dla TTPV,
 - 4 badania dla BOC.

❖ Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

W badaniach dla populacji pacjentów dotychczas nieleczonych oceniano preparat Harvoni podawany w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego okresu analizowano interwencje w skojarzeniu z oraz bez rybawiryny.

Analizując wyniki poszczególnych badań, odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 93% do 100 % w zależności od badania oraz czasu trwania terapii. W żadnym ze schematów dodanie RBV nie powodowało znaczącego wzrostu skuteczności w porównaniu do analogicznego schematu bez RBV. Nawrót choroby raportowano u 4–5% osób leczonych przez 8 tygodni oraz u 1% pacjentów leczonych według schematów obejmujących podawanie preparatu Harvoni bez RBV przez 12 tygodni.

Ocenę uzyskania SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby przeprowadzono jedynie w badaniu ION-3 u pacjentów bez marskości wątroby. Wyniki badania wskazują, iż niezależnie od schematu, w jaki stosowany był preparat Harvoni (H8, H8 + RBV oraz H12) odsetek osób uzyskujących SVR w podgrupie chorych z brakiem lub obecnością minimalnego włóknienia w skali METAVIR (F0-F1) był porównywalny jak u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach włóknienia (F2-F3).

❖ Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych z genotypem TT IL-28B

Wyniki analizy skuteczności w podgrupie pacjentów z genotypem TT IL 28B raportowano w dwóch badaniach III fazy i jednym badaniu II fazy rekrutujących dotychczas nieleczonych pacjentów. Preparat Harvoni oceniano w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego z nich badaną interwencję stosowano w skojarzeniu z lub bez RBV. Analizując wyniki poszczególnych badań, odsetek pacjentów, z genotypem TT IL 28B, uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł: 86-100%, 94-100% oraz 98-100% odpowiednio dla terapii trwającej 8, 12 i 24 tygodni leczenia.

Szczegóły znajdują się w AKL Wnioskodawcy (Tabela 36, str.119).

❖ Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Zarówno w badaniach rekrutujących chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (PegINF+RBV), jak i w badaniach, w których uczestniczyły osoby po niepowodzeniu terapii trójlekowej (m.in. z wykorzystaniem BOC i TPV), stosowano preparat Harvoni w czterech schematach leczenia trwających 12 lub 24 tygodnie, przy czym dla każdego okresu interwencji oceniano zarówno schematy w skojarzeniu z RBV, jak również bez RBV.

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii standardowej odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 70% do 100 % w zależności od analizowanego badania oraz czasu trwania terapii. W badaniu ION-2 dotyczącym populacji mieszanej (z i bez marskości wątroby) 93% chorych uzyskało SVR12, zaś w badaniu ELECTRON przeprowadzonego wyłącznie u pacjentów z marskością oraz z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek ten był znacznie niższy (70%).

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii trójlekowej (z wykorzystaniem m.in. BOC i TPV) odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 94% do 100 % w zależności od analizowanego badania oraz czasu trwania terapii.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

❖ Wyniki porównania pośredniego

W populacji osób nieleczonych w grupach stosujących Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR wahał się od 94% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% po 24-tygodniowym leczeniu (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 74% oraz 65%. Najniższą skuteczność obserwowano w przypadku schematów dwulekowych opartych na PegIFN α oraz RBV, w przypadku których uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR oszacowano w metaanalizie na 45%, przy czym obserwowano zróżnicowanie w zależności od rodzaju PegIFN α . W grupie stosującej PegIFN α 2a trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskiwało 49% pacjentów, natomiast u osób stosujących PegIFN α 2b odsetek ten był niższy i wynosił 40%.

Wyniki porównania bez dostosowania w subpopulacji pacjentów zakażonych HCV genotyp 1, dotychczas nieleczonych, z genotypem TT IL 28 B wskazują na wyższą skuteczność preparatu Harvoni w porównaniu z terapiami opcjonalnymi. W grupach stosujących preparat Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 92% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% dla schematu 24-tygodniowego (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 66% oraz 57%.

W przypadku osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej w grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 93% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) do 100% dla schematów 24-tygodniowych (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 57% oraz 63%.

W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR wynosił 94% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) i 98% po 24 tygodniach leczenia (H24).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa opierające się na porównaniu z placebo (pierwsze 12 tyg. badania SIRIUS) oraz w postaci uśrednionego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (dla pozostałych badań dotyczących grup z różnymi schematami leczenia preparatem Harvoni: tj. różnym czasem stosowania oraz z lub bez dodatku rybawiryry).

❖ Profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni w porównaniu z placebo

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo istotnie statystycznie częściej występowały: ból głowy (RR=1,71 [95%CI: 1,004;2,91]) oraz zmęczenie (RR=4,39 [95%CI: 1,30;14,80]).

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo nieistotnie statystycznie częściej występowały: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, astenia, bezsenność, kaszel, biegunka, drażliwość, ból mięśni, ból stawów, zapalenie oskrzeli, ból pleców, zaburzenia snu, duszności.

W grupie osób stosujących preparat Harvoni w porównaniu do grupy placebo istotnie statystycznie rzadziej występował świąd (RR=0,29 [95%CI: 0,10;0,84]).

❖ Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u osób leczonych preparatem Harvoni

Średnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych bez zastosowania rybawiryry wynosiło 66%, 70% oraz 82%, odpowiednio w przypadku terapii 8-, 12- i 24-tygodniowej. Schematy leczenia skojarzonego z RBV charakteryzowały się wyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, które wynosiło od 75% u osób leczonych przez 8 tygodni do 92% u pacjentów poddanych 24-tygodniowej terapii. Podobnie, u osób leczonych preparatem Harvoni w monoterapii raportowano niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowaną terapią (38-51%) w porównaniu z osobami otrzymującymi terapię skojarzoną (62-78%). Odsetek osób raportujących ciężkie zdarzenia niepożądane wahał się od 1,4% do 7,4% w przypadku schematów bez RBV oraz od 0,8% do 3% u osób poddanych terapii skojarzonej z RBV. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u mniej niż 0,4% osób leczonych nie dłużej niż 12 tygodni oraz u nie więcej niż 2% chorych leczonych przez 24 tygodnie.

❖ Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1:

- dotychczas nieleczonych w porównaniu z terapią standardową, jak również względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV oraz

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV.

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały przede wszystkim u osób leczonych schematami 8- oraz 12-tygodniowym (bez zastosowania rybawiryiny), natomiast najgorszy profil bezpieczeństwa miały schematy 24-tygodniowe (zarówno bez, jak i z rybawiryną). W każdym przypadku (oprócz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla schematu H24), stosowanie produktu leczniczego Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej lub trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 59-92% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 97-99% os. leczonych terapią standardową lub trójlekową zawierającą BOC/TPV. Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-10% vs 23-46% os., ciężkie zdarzenia niepożądane u 1-8% vs 7-11% os., zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 40-78% vs 95%, a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0-3% vs 6-14% osób.

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały przede wszystkim u osób leczonych schematem H12 (bez rybawiryiny) natomiast najgorszy profil bezpieczeństwa miał schemat 24-tygodniowy z rybawiryną. W każdym przypadku (oprócz astenii dla schematu H24, bólu stawów dla schematu H24+RBV oraz depresji dla schematu H12+RBV), leczenie produktem leczniczym Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 58-90% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 98-100% os. leczonych terapią trójlekową zawierającą BOC/TPV. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-8% vs 9-13% os., a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0% vs 7-13% osób.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej jest „ocena opłacalności preparatu Harvoni zawierającego w jednej tabletkce 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 90 mg ledipaswiru (LDV) 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 trójlekową boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR), peginterferonem α (PegIFN α) i rybawiryną (RBV), terapię dwulekową PegIFN α i RBV lub terapię objawową”, w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (perspektywie NFZ i pacjenta). Analizę kosztów-użyteczności wykonano w dożywotnym horyzoncie czasu.

Wyniki dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii dwu- i trójlekowej (różnica kosztów dla porównania z terapią dwu- i trójlekową wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegIFN α +RBV, TPV+pegIFN α +RBV i pegIFN α +RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 90 699,49 zł/QALY, 104 923,03 zł/QALY i 88 351,82 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 87 554,71 zł/QALY, 101 864,59 zł/QALY i 85 126,60 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariacie bez RSS w obu perspektywach.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą od [redacted]). Dla porównania z terapią dwulekową zastosowanie SOF/LDV zamiast pegIFN α +RBV będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z terapią dwulekową wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted].

Wyniki dla populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej (różnica kosztów wynosi o [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV i TPV+pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 71 561,82 zł/QALY i 77 383,27 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 68 361,39 zł/QALY i 74 236,27 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariancie bez RSS w obu perspektywach. W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]). W efekcie SOF/LDV [redacted] w obu perspektywach.

Wyniki dla populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia - dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 12 tyg. pochodzącą z badań ION-2 i LONESTAR

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej i BSC (różnica kosztów dla porównania z terapią trójlekową wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej, zaś dla porównania z BSC wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV i TPV+pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 79 272,40 zł/QALY i 80 433,54 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 75 940,86 zł/QALY i 77 135,70 zł/QALY. Dla porównania z BSC wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynosi z perspektywy płatnika publicznego 59 984,23 zł/QALY i 56 390,39 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariancie bez RSS w obu perspektywach dla porównania z terapią trójlekową i BSC.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]). Dla porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowanie SOF/LDV zamiast BSC będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted] w obu perspektywach.

Wyniki analizy ekonomicznej modelowane o dane dotyczące skuteczności z badania SIRIUS (populacja pacjentów po niepowodzeniu leczenia) - dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 24 tyg. pochodząca z badań ION-2 i SIRIUS

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii trójlekowej i BSC (różnica kosztów dla porównania z terapią trójlekową wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej, zaś dla porównania z BSC wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BOC+pegINFα+RBV i TPV+pegINFα+RBV wynosi z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio: 79 618,33 zł/QALY i 80 759,81 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio: 76 289,88 zł/QALY i 77 464,96 zł/QALY. Dla porównania z BSC wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynosi z perspektywy płatnika publicznego 60 074,82 zł/QALY i 56 481,68 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariancie bez RSS w obu perspektywach dla porównania z terapią trójlekową i BSC.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z terapią trójlekową wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]) i wspólnej (szacowane oszczędności wyniosą [redacted]). Dla porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowanie SOF/LDV zamiast BSC będzie wiązać się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów (szacowanych na [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy, zaś dla porównania z terapią trójlekową SOF/LDV [redacted] w obu perspektywach.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Wyniki dla populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF

W scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV wiąże się jednak z koniecznością poniesienia znacznie większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii BSC (różnica kosztów wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej). W efekcie wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania z BSC wynosi z perspektywy płatnika publicznego 50 186,76 zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej wynosi 46 802,10 zł/QALY. Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo w wariantcie bez RSS w obu perspektywach.

W scenariuszu z uwzględnieniem RSS dla wnioskowanej interwencji, zastosowanie SOF/LDV dla porównania z BSC wiąże się z koniecznością poniesienia większych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej w porównaniu do terapii BSC (różnica kosztów wynosi odpowiednio [redacted]). W efekcie wartość współczynnika ICUR dla porównania z BSC wyniesie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 preparatu Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego”.

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia z zastosowaniem preparatu Harvoni będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2015 roku.

Według analizy wnioskodawcy, rozpoczęcie finansowania w populacji docelowej preparatu Harvoni spowoduje w analizie podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia RSS wzrost całkowitych wydatków w pierwszym roku o około [redacted] oraz o około [redacted] w kolejnych latach. Z kolei w wariantcie z uwzględnieniem RSS w pierwszym roku nastąpi wzrost całkowitych wydatków [redacted], natomiast od drugiego roku szacowane są oszczędności, które wyniosą [redacted] w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted], wskazała następujące uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

▪ „(...) ze względów epidemiologicznych korzystne byłoby (...) rozszerzenie możliwości zastosowania (...) u chorych z małym włóknieniem wątroby (F0-F1), które byłoby krokiem w kierunku eradykacji zakażenia HCV w populacji polskiej (...).

▪ „(...) dopuszczenie metod nieinwazyjnych oceny stopnia uszkodzenia wątroby w postępowaniu kwalifikacyjnym do terapii przeciwwirusowych, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami towarzystw naukowych. Biopsja wątroby jest dla pacjenta zabiegiem bolesnym, stresogennym, obciążonym ryzykiem powikłań oraz wiąże się z kilkudniową hospitalizacją. Na całym świecie do badania stanu wątroby wykorzystuje się urządzenia elastograficzne. Nie ma naukowego uzasadnienia by w Polsce wszyscy pacjenci, którzy chcą otrzymać refundowaną terapię musieli być poddawani biopsji”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (CADTH 2015, SMC 2015, HAS 2015 oraz PBAC 2015) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Harvoni w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C. Wszystkie z nich rekomendują zastosowanie produktu leczniczego Harvoni w populacji osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Większość z nich ograniczyła populację, tj.:

- CADTH - genotyp 1 HCV, osoby ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 , leczenie rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C),
- SMC - genotyp 1 i 4 HCV, oraz
- HAS - genotyp 1, 3 oraz 4 HCV.

Dodatkowo CADTH zwraca uwagę na rozpoczęcie finansowania produktu leczniczego Harvoni po znacznym zmniejszeniu proponowanej przez wnioskodawcę ceny.

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
AOTMiT-OT-4351-5/2015	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca produktu Leczniczego Olysio AOTMiT-OT-4351-5/2015	
AOTM-OT-4351-35/2014	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca produktu Leczniczego Victrelis nr AOTM-OT-4351-35/2014	
AOTM-RK-4351-2/2012	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca produktu Leczniczego Victrelis nr AOTM-RK-4351-2/2012	
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.i: Wartość badań laboratoryjnychw diagnostyce włóknienia wątroby, Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 175–181	
Chayama 2011	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.	
Chłabcz 2008	Chłabcz 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.	
ChPL Harvoni	Charakterystyka Produktu Leczniczego Harvoni (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 11.2014 r.)	
Ge 2009	Dongliang Ge, Jacques Fellay i in., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, Nature 2009; 461, 399-401	
Flisiak 2011	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.	
Martinot-Peignoux 1995	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	
Rekomendacja Prezesa nr 35/2015	Rekomendacja Prezesa nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	
Rekomendacja Prezesa nr 36/2015	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 7 maja 2015 r.	
Rekomendacja Prezesa nr 24/2015	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 24/2015 z dnia 30 marca 2015 r. 2012 r.	
Rekomendacja Prezesa nr 13/2015	Rekomendacja Prezesa nr 13/2015 z dnia 18 lutego 2015 r	
Rekomendacja Prezesa nr 116/2012	Rekomendacja Prezesa nr 16/2012 z dnia 19 listopada 2015 r	
Rekomendacja Prezesa nr 3/2015	Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r	
Rekomendacja Prezesa nr 107/2012	Rekomendacja Prezesa nr 107/2012 z dnia 12 listopada 2015 r	
Rekomendacja Prezesa nr 5/2013	Rekomendacja Prezesa nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r	
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/11/2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 33/2015 z dnia 30 marca 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 21/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 126/2012 z dnia 19 listopada 2012 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.	
Stańczak 1999	Stańczak JJ., Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland, Journal of Hepatology 1999; 31: 514	
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G i in., IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1100-4	
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011	
Analiza kliniczna		
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport	
ADVANCE	Jacobson 2011	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i in., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-2416
	Jacobson 2011a	Supplement to: Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i in., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-2416

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

	Jacobson 2011(2)	Jacobson I. (2011) Telaprevir Substantially Improved SVR Rates Across All IL28B Genotypes in the ADVANCE Study, http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2811%2961371-8/pdf (dostęp 16.06.2015)
Ascione 2010		Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. (2010) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. <i>Gastroenterology</i> 138(1):116–122
ATTAIN	Reddy 2015	Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F i in., Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2015;15(1):27-35
	Reddy 2015a	Supplement to: Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2014
Berak 2014		Berak H, Laskus T, Kolakowska-Rzadzka A, Wasilewski M, Stanczak JJ, Bardadin K, Walewska-Zielecka B, Horban A. (2014) Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. <i>Adv Med Sci</i> 59(1898-4002 (Electronic)):261–265
CASL 2015		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, <i>Can J Gastroenterol Hepatol</i> Vol 29 No 1 January/February 2015
DVA 2015		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
EASL 2015		Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015, http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf
ELECTRON	Gane 2014	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, Symonds WT, McHutchison JG, Pang PS. (2014) Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. <i>Gastroenterology</i> 146(3):736–743.e1
Flamm 2013		Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I i in., Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2013;11(1):81-87.e4; quiz e5
Fried 2002		Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 347(13):975–982
Hezode 2014		Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat G, Lawitz EJ, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros PJ, et al. (2014) Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. <i>Gut</i> (1468-3288 (Electronic))
IDEAL	McHutchison 2009(2)	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, et al. (2009) Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. <i>N Engl J Med</i> 361(6):580–593
ION-1	Afdhal 2014	Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 370(20):1889–1898
	Afdhal 2014a	Supplement to: Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1889-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
	Afdhal 2014 protocol	Protocol for: Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1889-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
	Conelly 2014	Conelly S. Clinical Review. NDA 205834. Ledipasvir/Sosobuvir Fixed- Dose combination. FDA available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf
	Younossi 2015(3)	Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
ION-2	Younossi 2015(3)a	Supplement to: Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
	Afdhal 2014(2)	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 370(16):1483–1493.
	Afdhal 2014(2)a	Supplement to: Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1483-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1316366
	Afdhal 2014(2) protocol	Protocol for: Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1483-93. DOI:

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

		10.1056/NEJMoa1316366 Conelly S. Clinical Review. NDA 205834. Ledipasvir/Sosobuvir Fixed- Dose combination. FDA available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf
	Conelly 2014	Conelly S. Clinical Review. NDA 205834. Ledipasvir/Sosobuvir Fixed- Dose combination. FDA available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf
	Younossi 2015(3)	Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
	Younossi 2015(3)a	Supplement to: Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
ION-3	Conelly 2014	Conelly S. Clinical Review. NDA 205834. Ledipasvir/Sosobuvir Fixed- Dose combination. FDA available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205834Orig1s000MedR.pdf
	Kowdley 2014	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, et al. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>N. Engl. J. Med.</i> 370(20):1879–1888
	Kowdley 2014a	Supplement to: Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1879-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1402355
	Kowdley 2014 protocol	Protocol for: Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1879-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1402355
	Younossi 2015(3)	Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
	Younossi 2015(3)a	Supplement to: Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Hunt SL. (2015) Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. <i>Hepatology</i>
LONESTAR	Lawitz 2014	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 383(9916):515–523.
	Lawitz 2014a	Supplement to: Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> 2013; published online Nov 5. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62121-2
Manns 2001		Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. <i>Lancet</i> 358(9286):958–965
Marcellin 2011		Marcellin P, Forns X, Goessa T i in., Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> . 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14
MIST	Prati 2010	Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, Degasperis E, Colombo M. (2012) Hyporesponsiveness to PegIFNα2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. <i>J. Hepatol.</i> 56(2):341–347
	Rumi 2010	Rumi MG, Aghemo A, Prati GM i in., Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> 2010; 138(1):108-115
Napoli 2005		Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, Antonaci A, Maddalena G, Antonaci S. (2005) Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. <i>New Microbiol.</i> 28(1):13–21
Neri 2006		Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. (2006) Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. <i>Clin Drug Investig</i> 26(11):655–662
Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OPERA-1	Manns 2011	Manns M, Reesink H, Berg T, Dusheiko G, Flisiak R, Marcellin P, Moreno C, Lenz O, Meyvisch P, Peeters M, Sekar V, Simmen K, Verloes R. (2011) Rapid viral response of once-daily TMC435 plus pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C genotype-1 patients: a randomized trial. <i>Antiviral therapy</i> 16:1021–1033
OPTIMIZE	Buti 2014	Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg L, Brown RS, Hézode C, Rizzetto M, Paranà R, De Meyer S, De Masi R, Luo D, Bertelsen K, et al. (2014) Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> 146(3):744–753.e3
PGE HCV 2015		Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2015 Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń Kaczmarska, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz, Piotr Małkowski
PILLAR	Fried 2013	Fried MW, Buti M, Dore GJ iu in., Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and rib-avirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

		study. <i>Hepatolo-gy.</i> 2013;58(6):1918-1929
Pol 2012		Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, Hezode C, Lim JK, Bronowicki JP, Abrams GA, Brau N, Morris DW, Thuluvath PJ, Reindollar RW, Yin PD, et al. (2012) Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 12(1474-4457 (Electronic)):671-677
PROVE1	McHutchison 2009	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC in., Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med.</i> 2009;360(18):1827-1838
PROVE2	Bronowicki 2012	Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Ben-hamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. <i>J. Hepatol.</i> 2012;56:S430-S431, http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2812%2961106-4/abstract (dostęp 16.06.2015)
	Hézode 2009	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G i in., Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009;360(18):1839-1850
	Hézode 2009a	Supplement to: Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:1839-50
PROVE3	McHutchison 2010	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ i in., Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2010;362(14):1292-1303
REALIZE	Zeuzem 2011	Zeuzem S, Andreone P, Pol S i in., Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2417-2428
	Zeuzem 2011a	Supplement to: Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:2417-28
RESPOND-2	Bacon 2011	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i in., Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(13):1207-1217
	Bacon 2011a	Supplement to: Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:1207-17
Rodriguez-Torres 2013		Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, Mchutchison JG, Cornpropst MT, Mader M, Albanis E, Jiang D, Hebner CM, Symonds WT, Berrey MM, Lalezari J. (2013) Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. <i>J. Hepatol.</i> 58(4):663-668.
SIRIUS	Bourliere 2015	Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, et al. (2015) Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). <i>Lancet Infect Dis</i> 15(4):397-404
SPRINT-1	Kwo 2010	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet.</i> 2010;376(9742):705-716
SPRINT-2	Poordad 2011	Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR i in., Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2011;364(13):1195-1206
	Poordad 2011a	Supplement to: Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:1195-206
	Poordad 2012	Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, et al. (2012) Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. <i>Gastroenterology</i> 143(3):608-618.e5.
WHO 2014		Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
QUEST-1	Jacobson 2014	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2014
	Jacobson 2014a	Supplement to: Jacobson IM, Mchutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:2405-16.
QUEST-2	Manns 2014	Manns M, Marcellin P, Poordad F i in., Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014
	Manns 2014a	Supplement to: Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014; published online June 4. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9
Yenice 2006		Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. (2006) The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. <i>Turk J Gastroenterol</i> 17(2):94-98.
Younossi 2015(2)		Younossi Z, Henry L. (2015) Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - the impact of liver disease and new treatment regimens. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 41(6):497-520
Analiza ekonomiczna		

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

Alazawi 2010	Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2010;aq; 32(3):344–355
Bruno 2009	Bruno S, Zuin M, Crosignani A, i in. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2009;aw; 104(5):1147–1158
CADTH 2015	Cdec Final Recommendation Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni - Gilead Sciences Canada, Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection In Adults, Common Drug Review CDEC Meeting, February 18, 2015 Notice Of Final Recommendation - March 18, 2015
Fattovich 1997	Fattovich G, Giustina G, Degos F, i in. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. <i>Gastroenterology</i> . 1997;at; 112(2):463–472
Flisiak 2015	Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, i in. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i> . 2015;bi; 27(1):70–76.
Hu 1999	Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 1999;av; 29(4):1311–1316
Huang 2015	Huang Y, de Boer WB, Adams LA, i in. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. <i>Internal Medicine Journal</i> . 2015;ar; 45(1):48–54
Kaczor 2012	Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress; listopad 2012; w; Berlin, Germany
Maylin 2008	Maylin S, Martinot-Peignoux M, Mouchari R, i in. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> . 2008;135(3):821–829.
McGinnis 2014	McGinnis J, Hay J. The Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatments in Treatment Naïve Genotype 1 Patients. ISPOR.
Morisco 2013	Morisco F, Granata R., Stroffolini T.: Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C, <i>World J Gastroenterol</i> 2013 May 14; 19(18): 2793-2798
Ng 2011	Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2011; 9(11):923–930.
NICE TA253 2012	Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/guidance-boceprevir-for-the-treatment-of-genotype1-chronic-hepatitisc-pdf (data ostatniego dostępu: 15.06.2015 r.)
Obwieszczenie MZ z 20.02.2015 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.
Orlewska 2003	Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylovanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. <i>Farmakoekonomika</i> 4/2003
Planas 2004	Planas R, Ballesta B, Alvarez MA, i in. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. <i>J Hepatol</i> . 2004;40(5):823–830.
Poltransplant	POLTRANSPLANT http://www.poltransplant.pl
Samonakis 2014	Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsi C, i in. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. <i>World Journal of Hepatology</i> . 2014;6(7):504–512.
Serfaty 1998	Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, i in. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 1998;27(5):1435–1440.
Simon 2006	Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2006;15(3):453–462.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium: ledipasvir/sofosbuvir, 90mg/400mg, film-coated tablet (Harvoni), SMC No. (1030/15), 06 February 2015
Thein 2008	Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2008; 48(2):418–431.
Toshikuni 2009	Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, i in. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2009; 24(7):1276–1283.
Weinmann 2014	Weinmann A, Koch S, Niederle IM, i in. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> . 2014;bo; 48(3):279–289.
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> . 2006; 10(21):1–113, iii.
Younossi 2015	Younossi ZM, Park H, Saab S, i in. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2015; 41(6):544–563.
Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012 r.	Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

„Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”

	http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242012dgl,4902.html (data ostatniego dostępu: 15.06.2015 r.)
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2015	<i>Cdec Final Recommendation Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni - Gilead Sciences Canada, Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection In Adults, Common Drug Review CDEC Meeting, February 18, 2015 Notice Of Final Recommendation - March 18, 2015</i>
HAS 2015	<i>Haute Autorité de Sante, Commission de la Transparence, HARVONI 90 mg/400 mg, comprimés pelliculés, Avis 4 mars 2015</i>
PBAC 2015	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), March 2015 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS</i>
SMC 2015	<i>Scottish Medicines Consortium, ledipasvir/sofosbuvir, 90mg/400mg, film-coated tablet (Harvoni), SMC No. (1030/15), 06 February 2015</i>
Strony internetowe	
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003850/human_med_001813.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 16.06.2015 r.)	
http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418365.htm (dostęp: 16.06.2015 r.)	
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR - All Authorised presentations/human/003850/WC500177994.pdf (dostęp: 16.06.2015 r.)	

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]: Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza kliniczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2015;
- Zal. 2. [REDACTED] Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2015;
- Zal. 3. [REDACTED]: Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2015;
- Zal. 4. [REDACTED] Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, marzec 2015.