



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i
ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Victrelis (boceprewir)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-35/2014

Data ukończenia: 07 styczeń 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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: MSD Polska Dystrybucja 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 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Wykaz skrótów

AASLD	– ang. - <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
Agencja / AOTMiT	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	– analiza kliniczna wnioskodawcy
ALT	– (ang. - <i>alanine aminotransferase</i>) - aminotransferaza alaninowa
AST	– (ang. - <i>aspartate aminotransferase</i>) - aminotransferaza asparaginianowa
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	– (ang. - <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
BOC	– boceprewir
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>
CC	– (ang. - <i>compensated cirrhosis</i>) - wyrównana marskość wątroby
CC SVR	– (ang. - <i>compensated cirrhosis, sustained virologic response</i>) trwała odpowiedź wirusologiczna po wyrównanej marskości wątroby
CEAR	– <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i>
CENTRAL	– ang. - <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHB	– cena hurtowa brutto
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. - <i>confidence interval</i>) - przedział ufności
CRD	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	– (ang. - <i>cost-utility analysis</i>) – analiza kosztów-użyteczności
CZN	– cena zbytu netto
DAA	– (ang. - <i>direct acting antiviral</i>) - leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
DC	– (ang. - <i>decompensated cirrhosis</i>) - niewyrównana marskość wątroby
DCV	– daklataswir
DVA	– ang. - <i>Department of Veterans Affairs</i>
EAN	– (ang. - <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
EASL	– <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	– (ang. - <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja ds. Leków
EOT	– (ang. - <i>end of treatment</i>) – koniec leczenia
ERG	– ang. - <i>Evidence Review Group</i>
EVR	– (ang. - <i>early virologic response</i>) – wczesna odpowiedź
F0-F3	– (ang. - <i>fibrosis</i>) – stopnie włóknienia
FDA	– (ang. - <i>Food and Drug Administration</i>) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
ft4	– (ang. - <i>free thyroxine</i>) – wolna tyroksyna
GESA	– ang. - <i>Gastroenterological Society of Australia</i>
GGTP	– (ang. - <i>gamma-glutamyl transpeptidase</i>) - gammaglutamylotransferaza
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>) - ludzi wirus upośledzenia odporności
HTA	– (ang. - <i>health technology assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICD-10	– (ang. - <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	– (ang. - <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
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
ITT	– (ang. - <i>intention-to-treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU/mL	– (ang. - <i>international units/mL</i>) – jednostki międzynarodowe/mililitr
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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.)
LT	– (ang. - <i>liver transplantation</i>) – przeszczep wątroby
LVL	– (ang. - <i>low viral load</i>) – niski wyjściowy poziom RNA HCV w surowicy krwi
LYG	– (ang. - <i>life years gained</i>) – zyskane lata życia
MD	– (ang. - <i>mean difference</i>) - średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MHRA	– ang. - <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
mITT	– (ang. - <i>modified intent-to-treat population</i>)
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>
NNT	– (ang. - <i>number needed to treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OR	– (ang. - <i>odds ratio</i>) – ilorz szans

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

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
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PO	– poziom odpłatności
PR4/PRB24	– schemat terapii: 4 tyg. (PegINF + RBV), 24 tyg. (PegINF + RBV + BOC)
PR4/PRB24+PR20	– schemat terapii: 4 tyg. (PegINF + RBV), 24 tyg. (PegINF + RBV + BOC) lub 20 tyg. (PegINF + RBV + PLC)
PR4/PRB44	– schemat terapii: 4 tyg. (PegINF + RBV), 44 tyg. (PegINF + RBV + BOC)
PR48	– schemat terapii: 48 tyg. (PegINF + RBV)
PRB28	– schemat terapii: 28 tyg. (PegINF + RBV + BOC)
QALY	– (ang. QALY – <i>quality adjusted life years</i>) – lata życia skorygowane o jakość
RB	– (ang. - <i>relative benefit</i>) – korzyść względna
RBV	– rybawiryna
RCT	– (ang. - <i>randomized control trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
RD	– (ang. - <i>risk difference</i>) – różnica ryzyka
RGT	– (ang. - <i>response-guided therapy</i>) – terapia zależna od odpowiedzi na leczenie
rINF	– rekombinowany interferon
RK	– Rada Konsultacyjna
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; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS	– (ang. - <i>risk sharing scheme</i>) - instrument podziału ryzyka
RVR	– (ang. - <i>rapid virologic response</i>) - szybka odpowiedź wirusologiczna
SD	– (ang. - <i>standard deviation</i>) – odchylenie standardowe
SE	– (ang. - <i>standard error</i>) – błąd standardowy
SIGN	– ang. - <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMV	– symeprewir
SMC	– ang. - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	– System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SNPs	– (ang. - <i>single nucleotide polymorphisms</i>) - polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SOC	– (ang. - <i>standard of care</i>) – terapia podstawowa
SOF	– sofosbuwir
SVR	– (ang. - <i>sustained virologic response</i>) - trwała odpowiedź wirusologiczna
TE	– (ang. - <i>treatment experienced</i>) – po wcześniejszym leczeniu
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TN	– (ang. - <i>treatment naive</i>) – brak wcześniejszego leczenia
TSH	– (ang. - <i>thyroid-stimulating hormon</i>) – hormon tyreotropowy
TVR	– telaprewir
UCZ	– urzędowa cena zbytu
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	– badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VHMCN	– ang. - <i>Viral Hepatitis Managed Care Network</i>
WDS	– wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.
WGO	– ang. - <i>World Gastroenterology Organisation Global Guidelines</i>
WHO	– (ang. - <i>World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZW-A	– wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW-B	– wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW-C	– wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
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	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.3.1. Kumulacja jakościowa badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy.....	39
3.3.3.2. Kumulacja ilościowa badań włączonych do analizy bezpieczeństwa	44
3.3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – dodatkowe badania.....	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	64
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	64
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	66
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	67
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	67
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	68
9.1. Rekomendacje kliniczne	68
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	68
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	71
11. Opinie ekspertów.....	72
12. Kluczowe informacje i wnioski	73
13. Źródła.....	78
14. Załączniki	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 03.11.2014; MZ-PLA-4610-284(1)/LP/14

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: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek, kod EAN: 5909990896325;

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:

- ✓ wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź
✓ po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

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
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o
ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon;
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03 listopada 2014 r., znak MZ-PLA-4610-284(1)/LP/14 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:

- Vitreliis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsulek, kod EAN: 5909990896325;

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.

Pismem z dnia 04 grudnia 2014 roku, znak MZ-PLA-4610-284(2)/LP/14, zaakceptowano zakres oceny Agencji dotyczący populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:

- ✓ wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź
- ✓ po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 04 grudnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-35(16)/KC_KB/2014. Następnie pismem z dnia 05 grudnia 2014 r., znak MZ-PLR-4610-465/MG/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 29 grudnia 2014 r. (pismo z dnia 19 grudnia 2014 r.), pismem znak MZ-PLR-4610-465/MG/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [redacted]; *Analiza problemu decyzyjnego – Finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C; Wersja 1.10; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;*
- [redacted] *Przegląd systematyczny – Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu przewlekłego WZW-C; Wersja 1.1; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;*
- [redacted] *Analiza ekonomiczna – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce; Wersja 1.20; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;*
- *Analiza ekonomiczna Aneks – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce; Kraków – grudzień 2014, HTA Consulting.*
- [redacted] *Analiza wpływu na budżet – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW C w Polsce; Wersja 1.20; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting.*
- [redacted]; *Analiza racjonalizacyjna – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, Wersja 1.00.*

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
<p><i>Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 rozporządzenia).</i> Szczegółowy wykaz niezgodności: Przekazany model ekonomiczny nie umożliwia powtórzenia stosownych oszacowań z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p>	<p>W ramach weryfikacji wyników analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego Agencja przeprowadziła własne obliczenia, które były zgodne z zaprezentowanymi w papierowej wersji analizy ekonomicznej.</p>

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

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+RBV), do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z 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, boceprewir, 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>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Telaprewir			
<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego INCIVO (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 /zasadności finansowania Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.</p>	<p>Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegINF+RBV, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</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 PegINF 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 PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>
Rybawiryna			
<p>W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna)</p>	<p>Stanowisko RP 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 pegylovanym interferonem</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>(EAN: 5909990043798 oraz 5909990996223) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>	<p>Stanowisko RP 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>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>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 RK 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 nie leczonych.</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, obciążona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania PegINF alfa-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV jest skuteczny w terapii i rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

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% (*Stańczak 1999, Chłabicz 2008*). 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%).

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

Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60%.

Zdaniem eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii, liczba osób z WZW C które kwalifikują się do leczenia w ramach programu lekowego wynosi 1800 (350 nowych przypadków w ciągu roku).

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

Źródło:

Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011;

Chłabicz 2008; Stańczak 1999; Ingót 2007; Strader 2005; Soriano 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012;

Korespondencja z ekspertami; Korespondencja z NFZ

Etiologia i patogeneza

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

Źródło:

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

Obraz kliniczny

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczk 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 Raynauada, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

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

Źródło:

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

Klasyfikacja

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

Tabela 4. 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 5. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

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

Diagnostyka

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

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gamma–glutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiramię (*Chayama 2011*).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokina, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz. **W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T** (*Ge 2009*). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917.

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

Źródło:

Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.

Chayama 2011; Ge 2009; Supplah 2009; Baszczuk 2012; Raport AOTM-RK-4351-2/2012.

Leczenie i cele leczenia

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

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych (BMI>25kg/m²) 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.

Leczenie osób zakażonych HCV o genotypie 1: terapia trójlekowa (PegINF alfa+RBV+SOF/SMV/DCV (ewentualnie BOC/TVR – w razie niedostępności uprzednio wymienionych leków) lub terapia dwulekowa (SOF+SMV, SOF+DCV lub SOF+RBV).

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

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następowej regeneracji miąższu 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. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Victrelis (boceprewir), kapsułki twarde á 200 mg, 336 kaps./opakowanie EAN:5909990896325
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną (Ser139) w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf, data ostatniej aktualizacji: 27.08.2014 r. (data dostępu: 19.12.2014 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18.07.2011 r.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryryny. Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany jest doustnie trzy razy na dobę z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej. Zmniejszanie dawki nie jest zalecane Schemat dawkowania zależy od stopnia zaawansowania choroby.
Zarejestrowane wskazania	Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia Uwaga analityków Agencji Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych pacjentów z genotypem 1: - wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.
Przeciwwskazania	Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany: <ul style="list-style-type: none"> ▪ u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (skład kapsułki: laurylosiarczan sodu, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna kroskarmeloza sodowa, skrobia preżelowana, stearynian magnezu; skład otoczki: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), czerwony tusz zawiera: szelak, czerwony tlenek żelaza (E172)), ▪ u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, ▪ w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, symwastatyna, lowastatyna, kwetiapina, alfuzosyna, sylodosyna oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina), ▪ w przypadku ciąży.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf, data ostatniej aktualizacji: 27.08.2014 r. (data dostępu: 19.12.2014 r.); Dokumenty refundacyjne

Produkt leczniczy Victrelis został zarejestrowany przez FDA dnia 13.05.2011 r. w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby,

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

łącznie z marskością wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem i rybawiryną.

Źródło: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm255390.htm> (dostęp 19.12.2014 r.).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	113.1, inh bitory proteazy - boceprewir
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Przekazany wraz z wnioskiem projekt programu lekowego zakłada **rozszerzenie populacji leczonej schematem trójlekowym z boceprewirem** w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego o 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** (według aktualnie obowiązującego programu lekowego, świadczeniobiorcy wcześniejszej nieleczeni muszą mieć stwierdzone zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuer'a oraz genotyp rs 12979860 IL 28 T/T),

bądź

- **po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera** (według aktualnie obowiązującego programu lekowego, świadczeniobiorcy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii muszą mieć stwierdzone zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a).

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze elementy projektu programu lekowego, a także obowiązującego programu lekowego dla schematu trójlekowego z boceprewirem.

Tabela 9. Najważniejsze elementy projektu programu lekowego vs obecnie obowiązujący program – schemat z boceprewirem

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2).”	
Nazwa programu	
	<p>Aktualnie obowiązujący program lekowy – schemat z boceprewirem</p> <p>Projekt programu lekowego – schemat z boceprewirem</p>
Kryteria włączenia do programu	<p>▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem a bo rybawiryną i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1:</p> <p>a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo</p> <p>b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo</p> <p>c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo</p> <p>d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).</p> <p>Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a.</p> <hr/> <p>▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem albo rybawiryną i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych:</p> <p>a) u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz</p> <p>b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i boceprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych:</p> <p>a) u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz</p> <p>b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T lub C/T.</p>
	<p>1. Ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia [tj. kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <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; ▪ niewyrównania marskość wątroby; ▪ ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; ▪ niewyrównana cukrzyca insulinozależna; ▪ choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewyrównana nadczynność tarczycy; ▪ retinopatia (po konsultacji okulisty); ▪ padaczka (po konsultacji neurologicznej); ▪ czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; ▪ ciąża lub karmienie piersią; ▪ czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); ▪ choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); ▪ inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych]. <p>2. Działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w opinii lekarza prowadzącego terapię lub ▪ zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych 	
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>1. Boceprewir musi być podawany w skojarzeniu z interferonem pegylovanym alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym boceprewir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny.</p> <p>2. Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku zastosowanie boceprewiru jest poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (lead-in). Polega ona na zastosowaniu interferonu pegylowanego alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Obniżenie wirēmii w tym okresie ma zapobiegać powstawaniu lekooporności na boceprewir.</p> <p>3. Zalecana dawka produktu leczniczego boceprewir wynosi 800 mg, podawany doustnie 3x dobowo (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobowo produktu leczniczego boceprewir wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.</p> <p>4. U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.</p> <p>5. U świadczeniobiorców, o których mowa w pkt. 4 czas trwania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryna).</p> <p>6. U chorych:</p> <p>a) u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24- tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia (<u>komentarz analityków Agencji</u>: zapis nieujęty w ChPL Victrelis),</p> <p>b) z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log₁₀ (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirēmii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia (<u>komentarz analityków Agencji</u>: zapis nieujęty w ChPL Victrelis),</p> <p>c) wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne - leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez</p>	<p>Pkt. 1 – 7 takie same jak obok. Dodatkowo w pkt. 8 dodano, iż leczenie boceprewirem należy przerwać, jeśli wirēmia w 8 tygodniu przekracza 1000 IU/ml (patrz poniżej pełne brzmienie punktu).</p> <p>8. Leczenie należy przerwać, jeśli:</p> <p>a) wirēmia w 8 tygodniu przekracza 1000 IU/ml albo</p> <p>b) wirēmia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL albo</p> <p>c) wirēmia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna (≥ 25 IU/mL).</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

	<p>kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawirynę.</p> <p>7. U chorych wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia leczenie powinno trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlejkowej.</p> <p>8. Leczenie należy przerwać, jeśli:</p> <p>a) wiremia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL albo</p> <p>b) wiremia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna (≥ 25 IU/mL).</p>	
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym:</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; <p>b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu AIAT; <p>c) w 4 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wirią, poniżej 600 000 IU/ml; <p>d) w 8 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą jakościową u osób leczonych boceprewirem; <p>e) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; <p>f) w 12 tygodniu - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>g) w przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej nie reagujących na terapię interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia PCR HCV metodą ilościową pomiędzy 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej;</p> <p>h) w 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; - oznaczenie poziomu AFP; <p>i) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, a bo 72 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGTP; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; <p>j) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową. 	<p>Tak samo jak obok oprócz punktu d):</p> <p>d) w 8 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u osób leczonych boceprewirem;

Źródło: Dokumentacja wniosku oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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 04.11.2014 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2012 – 2014. W przypadku odnalezienia kilku rekomendacji jednej organizacji, bądź dla jednego regionu, włączano tą najbardziej aktualną. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2014 r.: Polskiej Grupy Ekspertów HCV, *American Association for the Study of Liver Diseases* i *Infectious Diseases Society of America* (AASLD/IDSA), *Department of Veterans Affairs* (DVA), Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), oraz *European Association for the Study of the Liver* (EASL); z 2013 r.: *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* (WGO) oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN); z 2012 r.: *Viral Hepatitis Managed Care Network* (VHMCN) oraz *Canadian Association for the Study of the Liver* (CASL).

Większość wytycznych (oprócz DVA 2014, WGO 2013 oraz CASL 2012) zwraca uwagę na to, że leczone powinny być wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. Niektóre z nich wyszczególniają, że:

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2014),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (AASLD/IDSA 2014, DVA 2014, EASL 2014, CASL 2012),
- u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F2 (w skali Metavir) możliwe jest wstrzymanie się od rozpoczęcia terapii antywirusowej, m.in. w celu oczekiwania na bardziej skuteczne, czy bardziej bezpieczne możliwości terapii (AASLD/IDSA 2014, DVA 2014, EASL 2014; wytyczne CASL 2014 – jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, podobnie jak wytyczne PGE HCV).

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 uznawana jako wskaźnik powodzenia terapii.

Trzy z pięciu najnowszych wytycznych (tzn. z 2014 r.), jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz daklataswir (EASL). Zastosowanie boceprewiru w terapii trójlekowej z PegINF+RBV rekomendują – wytyczne WHO z 2014 r. (wymieniają boceprewir jako jedną z możliwości terapeutycznych, wskazując jednocześnie na nowe leki – sofosbuwir oraz symeprewir, które wykazują się mniejszą ilością działań niepożądanych oraz krótszym czasem trwania terapii) oraz wytyczne PGE HCV z 2014 r. (boceprewir wymieniany jest na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz telaprawirem). Boceprewir jest wymieniany również w wytycznych WGO 2013, SIGN 2013, VHMCN 2012 oraz CASL 2012.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2014	<p>Rekomendacje leczenia WZW typu C. Wg rekomendacji PGE HCV:</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, genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych, leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR), <p>Wg ekspertów, podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV. Leczenie chorych z genotypem 1 wirusa, dotychczas nieleczonych oraz osób z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF z RBV, powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej:</p> <p style="text-align: center;">BOC/TVR/SOF/SMV/DCV (jeden z leków z gr. DAA) + PegINF alfa-2a/PegINF alfa-2b + RBV.</p>
Stany Zjednoczone	AASLD/IDSA 2014	<p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C. Wg rekomendacji AASLD/IDSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV - pierwszeństwo dla osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir), zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), w celu poczekania na terapie alternatywne, potencjalnie bardziej skuteczne, czy też przynoszące mniej zdarzeń niepożądanych, celem terapii antywirusowej w przypadku WZW typu C jest osiągnięcie SVR w 12 tyg. po zakończeniu leczenia (SVR12) - wykazano, że SVR jest bardzo dobrym wskaźnikiem prognostycznym w leczeniu WZW typu C (w badaniu prospektywnym wystąpienie SVR12 wiązało się z trwałym wyleczeniem u ponad 99% badanych, w okresie obserwacyjnym ≥ 5 lat). <p>U osób z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF+RBV+PegINF lub SMV+RBV+PegINF, SOF+SMV+RBV, SOF+SMV lub SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów). <p>U osób z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych nie rekomenduje się natomiast:</p> <ul style="list-style-type: none"> PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TVR. <p>U osób, z genotypem 1 HCV, z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF + RBV oraz u tych osób, u których terapia dwulekowa była nieskuteczna, ale udało się w jej trakcie uzyskać nieoznaczalny poziom HCV RNA, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF+SMV+RBV lub SOF+SMV, alternatywnie: SOF+RBV+pegINF, SMV+RBV+PegINF lub SOF+RBV u os. u których interferon jest przeciwwskazany, <p>U osób, z genotypem 1 HCV, z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF + RBV oraz u tych osób, u których terapia dwulekowa była nieskuteczna, ale udało się w jej trakcie uzyskać nieoznaczalny poziom HCV RNA nie rekomenduje się natomiast:</p> <ul style="list-style-type: none"> PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TVR.
Stany Zjednoczone	DVA 2014	<p>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C. Wg wytycznych DVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, natomiast w przypadku braku zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) zalecane jest rozpatrzenie możliwości zaczekania na akceptację przez FDA terapii alternatywnych, niezawierających interferonu, FDA zaaprobowало SVR12 jako pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności terapii antywirusowych w leczeniu WZW typu C, jako wskaźnik, który w zadowalającym stopniu prognozuje o wyleczeniu.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>U osób z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SOF+RBV, SOF+SMV lub SOF+SMV+RBV (u os., u których przyjmowanie interferonów jest niezalecane lub przeciwwskazane), • alternatywnie: SMV+PegINF+RBV. <p>U osób z genotypem 1 HCV, wcześniej leczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SOF+SMV lub SOF+SMV+RBV (u os., u których przyjmowanie interferonów jest niezalecane lub przeciwwskazane), • alternatywnie: SMV+PegINF+RBV lub SOF+SMV lub SOF+SMV+RBV.
Ogólnosiwiatowe	WHO 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV. <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV – podkreślają, że interferon pegylowany jest bardziej efektywny niż niepegylowany, • BOC/TVR+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>WHO zwraca również uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sofosbuvir (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+RBV+PegINF (zalecane dla osób z genotypem wirusa 1b oraz u wybranych osób z genotypem wirusa 1a – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV).
Europa	EASL 2014	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji EASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci, wcześniej leczeni lub nie, którzy chcą się poddać terapii, powinni mieć to umożliwione, • pierwszeństwo w leczeniu powinno być zapewnione osobom ze stopniami zwłóknienia F3 oraz F4 w skali Metavir. Następne w kolejności powinny być osoby ze zwłóknieniem w skali F2, • u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie biorąc pod uwagę specyficzne wskazania, • SVR12 oraz SVR24 są zaakceptowanymi punktami końcowymi oceniającymi terapię antywirusową stosowaną w leczeniu WZW typu C – badania z długimi okresami obserwacji pokazują, że SVR w ponad 99% przypadków prognozuje trwałe wyleczenie. <p>U osób z genotypem 1 wirusa zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SMV+PegINF+RBV (genotyp 1b oraz u wybranych osób z genotypem wirusa 1a), • DCV+PegINF+RBV (genotyp 1b), • SOF+RBV, • SOF+SMV lub • SOF+DCV.
Ogólnosiwiatowe	WGO 2013	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz zapobiegania WZW typu C.</p> <p>Dla osób z genotypem 1 wirusa wytyczne przewidują dwie możliwości leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV (osoby z polimorfizmem C/C IL28B, niskim wyjściowym poziomem wirerii (LVL), BMI<25, genotypem 1b, płci żeńskiej, w młodym wieku), oraz • DAA+PegINF+RBV (osoby nie spełniające powyższych warunków - czyli m.in. osoby z polimorfizmami C/T oraz T/T IL28B).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>W przypadku gdy osoby leczone PegINF+RBV w 4 tyg. trwania terapii będą miały wykrywalne HCV RNA w surowicy krwi, czyli nie osiągną szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR), powinny rozpocząć leczenie w schemacie: DAA+PegINF+RBV.</p> <p>Jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) zostały wymienione: boceprewir (BOC) oraz telaprewir (TVR).</p>
Szkocja	SIGN 2013	<p>Wytyczne dotyczące leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych SIGN:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci, wcześniej leczeni lub nie, powinni być poddani terapii trójlekowej: PegINF+RBV+inh bitor proteazy. <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC/TVR+PegINF+RBV (u osób ze zwłóknieniem wątroby), BOC/TVR+PegINF+RBV lub pegINF+RBV u osób z RVR w 4 tyg. (u osób z brakiem zwłóknienia wątroby). <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC/TVR+PegINF+RBV – u osób ze zwłóknieniem wątroby, brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie lub z innymi czynnikami prognozującymi słabą odpowiedź na leczenie zaleca się rozważenie dwulekowego 4 tyg. okresu wprowadzającego: pegINF+RBV – po którym podejmuje się decyzję o braku lub kontynuacji leczenia, już w formie terapii trójlekowej lub generalnie, wstrzymanie się przed ponowną próbą leczenia pacjenta).
Wielka Brytania	VHMCN 2012	<p>Wytyczne dotyczące oceny oraz leczenia pacjentów z WZW typu C.</p> <p>Wg VHMCN:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) jest czynnikiem prognostycznym trwałego wyleczenia WZW typu C, a co za tym idzie, redukcją ryzyka wystąpienia zwłóknienia wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zmniejszeniem śmiertelności. <p>Wytyczne wskazują, że standardem leczenia dla osób z genotypem 1 wirusa jest terapia trójlekowa, składająca się z inh bitora proteazy (PI)+pegINF+RBV. Jako PI wymieniane są boceprewir (BOC) oraz telaprewir (TVR).</p>
Kanada	CASL 2012	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych CASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) jest wskaźnikiem prognostycznym dla całkowitego, trwałego wyzdrowienia osób z przewlekłym WZW typu C, żaden stopień zwłóknienia wątroby nie jest wystarczający do zdecydowania o rozpoczęciu lub nie, terapii antywirusowej. Pierwszeństwo w dostępie do leczenia powinno być zapewnione osobom z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir). Nie mniej jednak pacjenci z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) powinni mieć umożliwienie rozpoczęcia terapii, ponieważ progresja do bardziej zaawansowanych stadiów, związana jest z mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia SVR, polimorfizm IL28B ma wpływ na wskaźnik spontanicznych wyzdowień z zakażenia wirusem HCV oraz odpowiedzi na terapię dwulekową: PegINF+RBV. <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC/TVR+PegINF+RBV lub PegINF+RBV (u osób które osiągnęły RVR w 4 tyg.), <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> BOC/TVR+PegINF+RBV (BOC dla osób z nawrotem choroby oraz częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, TVR dla osób z nawrotem choroby).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 11. 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
	1) pegINF+RBV, 2) PegINF+RBV+TVR, 3) PegINF+RBV+BOC, 4) INF naturalny + RBV, 5) rINF+RBV.	1) INF naturalny+RBV, 2) rINF+RBV, 3) PegINF+RBV.	INF naturalny+RBV	1) SOF + SMV + RBV lub SOF+SMV (leczenie: 12 tyg.), 2) SOF+DCV+RBV lub SOF+DCV (leczenie: 12-24 tyg.), 3) SOF+PegINF+RBV (leczenie: 12 tyg.).	1) SOF+PegINF+RBV (leczenie: 12 tyg.), 2) SMV+PegINF+RBV (leczenie: 24-48 tyg.), 3) DCV+PegINF+RBV (24 tyg.), 4) SOF+SMV+ RBV lub SOF+SMV (leczenie: 12 tyg.), 5) SOF+DCV+RBV lub SOF+DCV (leczenie: 12-24 tyg.), 6) SOF+RBV (leczenie: 24 tyg. lub dłużej - u chorych oczekujących na transplantację wątroby).

Tabela 12. 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, inhibitory proteazy - boceprewir	13433,6	14105,28	14105,28	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. + wac k)	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. + wac k)	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,	1 wstrz. + 2 gaziki	5909990881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
	180 µg/0,5 ml	nasączone alkoholem							
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 rozpuszczalnik 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 rozpuszczalnik 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 rozpuszczalnik 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 rozpuszczalnik 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 rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatne	0
R bavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990043798	1075.0, Ribavirinum	1261,98	1325,08	1324,9	bezpłatne	0
R bavirinum	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1075.0, Ribavirinum	1893,02	1987,67	1987,34	bezpłatne	0
R bavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1577,26	1656,12	1656,12	bezpłatne	0
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	1113.2, inhibitory 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 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) oraz rybawiryny (RBV) lub interferonu pegylowanego alfa 2-b (PegINF alfa-2b) oraz rybawiryny (RBV).

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia podstawowa: • PegINF alfa-2a+RBV lub • PegINF alfa-2b+RBV.	”W warunkach polskich, w populacji docelowej podstawowym komparatorem dla BOC dodanego do terapii podstawowej jest sama terapia podstawowa, w skład której wchodzi jeden z PegINF α oraz RBV. Pozostałe IFN stosowane są przy przeciwwskazaniach do zastosowania interferonów pegylowanych, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi okazała się nieskuteczna. W praktyce jednak w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN niepegylowane, a zatem nie stanowią one typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM (...) Preparaty o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (BOC, TVR) nie zostały dotąd objęte finansowaniem ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową dla analizy klinicznej, stąd telaprewir nie stanowi komparatora dla BOC warunkach polskich”.	Wybór zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych, odnalazł 14 opracowań wtórnych przedstawiających dostępność dowodów naukowych oraz oceniających efektywność kliniczną boceprewiru dodanego do terapii podstawowej (PegINF+RBV), u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, zakażonych HCV o genotypie 1. W ocenie analityków Agencji, jedna z tych publikacji – *Boła 2013* – odnosi się częściowo do jednego z wnioskowanych rozszerzeń populacji programu lekowego. W tabeli poniżej opisano wspomnianą publikację.

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego odnoszącego się częściowo do jednego z wnioskowanych rozszerzeń populacji

Publikacja	Rodzaj badania	Wnioski autorów
<i>Boła 2013</i>	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Celem badania była ocena roli polimorfizmu rs 12979860 IL 28 B (tj. genotyp C/C versus C/T oraz T/T) w prognozowaniu osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych schematem trójlekowym (PegINF+RBV+lek o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, tj. BOC/TVR). Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR było istotnie statystycznie wyższe u osób z genotypem C/C niż u osób z genotypem nie-C/C (tj. C/T lub T/T). OR dla grupy z genotypem C/C względem grupy osób z genotypem nie-C/C wynosiło 3,91 [2,11; 7,28]. Osoby z genotypem C/C miały również większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR niż osoby z genotypami nie-C/C, niezależnie od tego, czy były wcześniej leczone, czy nie (dla pacjentów wcześniej nieleczonych OR=3,99 [1,67; 9,51], a dla pacjentów wcześniej nieleczonych OR=2,15 [1,35; 3,43]). Uwaga analityków Agencji: substancja czynna boceprewir w schematach leczenia przyjmowanych przez pacjentów uprzednio nieleczonych, była przedmiotem oceny w jednym, na pięć włączonych do metaanalizy badań

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych naukowych dokonano przeglądu baz Medline, EMBASE, The Cochrane Library (ostatnia aktualizacja tego przeglądu wskazana w analizach wnioskodawcy, to 28.08.2014 r.). Dodatkowo przeszukano: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), The Cochrane Database of Systematic Reviews, rejestry badań klinicznych (www.clinicalresults.gov, www.clinicaltrials.gov), strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA, URPL), strony towarzystw naukowych zajmujących się problematyką gastrologiczną i hepatologiczną (EASL, AASLD, CASL/ACEF, GESA), strony producentów ocenianych opcji terapeutycznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 20.11.2014 r., w wyniku którego nie odnaleziono badań innych niż wnioskodawca, które powinny zostać włączone do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW typu C, zakażeni wirusem o genotypie 1: <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B, oraz pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i niskim stopniem włóknienia (≤ 1 w skali Scheuera). 	-	Brak uwag.
Interwencja	Boceprewir w dawce 800 mg przyjmowanej 3 razy na dobę, w skojarzeniu z terapią podstawową.	-	Brak uwag.
Komparatory	Terapia podstawowa: <ul style="list-style-type: none"> PegINF alfa 2-a + RBV, PegINF alfa 2-b + RBV. 	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	<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), wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR), przełom wirusologiczny, nawrót choroby, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na zdarzenia, ciężkie działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ chorych. 	-	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> RCT z zaślepieniem lub bez, badania przeprowadzone u ludzi. 	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w językach: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. 	Z analizy klinicznej wykluczano badania, w których BOC stosowano niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (np. w monoterapii, w populacji zakażonej genotypem innym niż 1).	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne z randomizacją:

- **SPRINT-1:** oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej (PegINF + RBV + BOC), w porównaniu do terapii dwulewkowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC) – w różnych schematach podawania, oraz skuteczność i bezpieczeństwo schematów z obniżoną dawką rybawiryny, u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 1, u osób wcześniej nieleczonych,
- **SPRINT-2:** oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej (PegINF + RBV + BOC - w grupach ze stałym schematem leczenia lub schematem leczenia dopasowanym do odpowiedzi wirusologicznej uczestnika badania), w porównaniu do terapii dwulewkowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC) u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 1, u osób wcześniej nieleczonych,
- **RESPOND-2:** oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej (PegINF + RBV + BOC - w grupach ze stałym schematem leczenia lub schematem leczenia dopasowanym do odpowiedzi wirusologicznej uczestnika badania), w porównaniu do terapii dwulewkowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC) u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 1, u osób wcześniej leczonych,
- **P05685:** oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej (PegINF + RBV + BOC), w porównaniu do terapii dwulewkowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC) u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym HCV o genotypie 1, u osób wcześniej leczonych.

Dodatkowo opisano również odnalezione 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej (PegINF + RBV + BOC) w porównaniu do terapii dwulewkowej (PegINF + RBV), *Sulkowski 2014* oraz *Pearlman 2014*, które są badaniami przeprowadzonymi w populacjach specjalnych:

- *Sulkowski 2014:* pacjenci z koinfekcją HIV,
- *Pearlman 2014:* pacjenci z niskim wyjściowym poziomem RNA HCV w surowicy krwi (ang. *LVL – low viral load*), tj. < 600 000 IU/ml.

W ocenie analityków Agencji, badania *Sulkowski 2014* oraz *Pearlman 2014* są badaniami o zbyt zawężonych populacjach, aby ich wyniki estymować na ogólną populację osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, a także na ocenianą populację docelową.

W analizie klinicznej wnioskodawcy zostały również przedstawione częściowe wyniki badania *PROVIDE*. Przedstawione dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania boceprewiru w terapii trójlewkowej, łącznie z PegINF+RBV, u pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej, zdefiniowanym jako obniżenie wirēmii HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12. tygodniach leczenia. Wyniki te jednak nie odnoszą się do rozszerzenia populacji programu lekowego, ponieważ nie analizują osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), lub innego punktu końcowego, w populacji osób po całkowitym niepowodzeniu leczenia, z podziałem na stopnie zwłóknienia wątroby.

Dowody naukowe skuteczności praktycznej, w odniesieniu do wskazania ocenianego, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań: *SPRINT-2*, *RESPOND-2*, *P05685*.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SPRINT-1 <i>Publikacje opisujące badanie, wykorzystane w analizie:</i> • <i>Kwo 2010 - RCT,</i> • <i>Kwo 2009 - abstrakt,</i> • <i>P03523 - badanie</i>	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane; okres realizacji: 01.2007 r. – 11.2008 r. Opis metody randomizacji: w 1. części badania (5 rodzajów interwencji) - randomizacja generowana komputerowo: 1:1:1:1:1 (ze stratyfikacją pod	1. część badania: • PR48 (gr. kontrolna): - 48 tyg. - PegINF + RBV, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii, • PR4/PRB24: - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 24 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii,	Kryteria włączenia: • osoby z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, wirusem genotypu 1, uprzednio nielezione, • wiek: 18 – 60 r.ż., • biopsja wątroby w przeciągu ostatnich 5 lat, • minimalne wymagania odnośnie parametrów hematologicznych oraz biochemicznych: poziom hemoglobiny (dla kobiet – 120 g/l, dla mężczyzn – 130 g/L, liczba neutrofilii 1,5x10 ⁹ /L,	Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy:</u> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), opisana jako odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po 24 tyg. od zakończenia interwencji. <u>Drugorzędowy:</u>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>kliniczne II fazy.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>względem rasy oraz obecności lub nie zmian zwłóknieniowych wątroby); w 2. części badania (2 rodzaje interwencji): randomizacja komputerowa 1:4, bez straty kacji.</p> <p>Zaślepienie: brak zaślepienia.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram).</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych o dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu (USA, Kanada, Europa).</p> <p>Okres obserwacji: od 52 do 78 tyg. w zależności od interwencji.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych</p>	<p>• PR4/PRB44: - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii,</p> <p>• PRB28: - 28 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii,</p> <p>• PRB48: - 48 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii.</p> <p>2. część badania (oddzielne rekrutowanie pacjentów; cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania obniżonych dawek RBV):</p> <p>• PRB48 (gr. kontrolna dla gr. low-dose PRB48): - 48 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii,</p> <p>• low-dose PRB48: - 48 tyg. - pegINF + RBV 400-1000 mg/dziennie + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii.</p> <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u></p> <p>• PegINF – interferon pegylowany alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg m.c.,</p> <p>• RBV – rybawiryna w dawce 800-1400 mg/dziennie,</p> <p>• BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie.</p>	<p>liczba płytek krwi $100 \times 10^9 /L$, poziom bilirubiny, albumin oraz kreatyniny w normie.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieskompensowane zwłóknienie wątroby, • infekcja HIV, • przebyty przeszczep organu/-ów, • inne choroby wątroby, • choroby psychiczne, • choroby przebiegające z drgawkami, • choroby układu sercowo-naczyniowego, • hemoglobinopatie, • hemofilia, • nieprawidłowo kontrolowana cukrzyca, • choroby autoimmunologiczne. <p>Liczebność grup:</p> <p>• 1. część badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PR48 - n=104 - PR4/PRB24 - n=103 - PR4/PRB44 - n=103 - PRB28 - n=107 - PRB48 - n=103 <p>• 2. część badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PRB48 - n=16 - low-dose PRB48 - n=59 	<p>• osiągnięcie SVR w zależności od obecności lub nie, 4 tyg. schematu przewidującego okres wprowadzający,</p> <p>• osiągnięcie SVR w zależności od czasu trwania terapii boceprewirem,</p> <p>• niewykrywalne,</p> <p>• niewykrywalność HCV RNA w 12 tyg. okresu obserwacyjnego po zakończeniu terapii,</p> <p>• EVR (ang. <i>Early Virologic Response</i>) – wczesna odpowiedź wirusologiczna u osób, które osiągnęły SVR ,</p> <p>• osiągnięcie odpowiedzi wirusologicznej 72 tyg. po randomizacji.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niehematologiczne z podziałem na zdarzenia, • zdarzenia hematologiczne.
<p>SPRINT-2</p> <p><i>Publikacje opisujące badanie, wykorzystane w analizie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poordad 2011(1), • Poordad 2011(2) - abstrakt, • CCO 2010: SPRINT-2 - 	<p>Randomizowane, kontrolne, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy; okres włączania pacjentów do badania 08.2008-01.2009 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja przez interaktywny system głosowy, w</p>	<p>• PR48 (gr. kontrolna): - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + PLC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu podawania leków,</p> <p>• PR4/PRB24+PR20 (gr. eksperymentalna ze schematem terapii zależnym od indywidualnej odpowiedzi na leczenie): - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej nieleczone przewlekłe zapalenie wątroby typu C genotyp 1, • wiek > 18 lat, • waga: 40-125 kg, • poziom HCV RNA w surowicy krwi ≥ 10000 IU/ml. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby wątroby o innym podłożu, • nieskompensowane zwłóknienie wątroby, 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR - ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), opisana jako poziom HCV RNA nieoznaczalny po 24 tyg. od zakończenia terapii (jeśli nie otrzymano wyników z 24 tyg., użyto wyników z 12 tyg. od zakończenia terapii).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>materiały konferencyjne, • P05216AM2-clinicaltrials.gov • Poordad 2012 - badanie opisujące dwa RCT (SPRINT-2 oraz RESPOND-2).</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (aktualnie należy do Merck)</p>	<p>schemacie 1:1:1, stratyfikacja pacjentów pod względem poziomu HCV RNA w surowicy krwi oraz podtypu genotypu 1 (1a lub 1b).</p> <p>Zaślepienie: podwójnie zaślepienie (jedynie odnośnie boceprewiru).</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie podano przyczyn przerwania badania w przypadku większości uczestników.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych o dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu.</p> <p>Okres obserwacji: 72 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority.</p>	<p>- <u>24 tyg.</u> - PegINF + RBV + BOC, - <u>44 tyg.</u> okresu obserwacji (jeśli HCV RNA było niewykrywalne podczas pomiarów pomiędzy 8, a 24 tyg. leczenia), lub - <u>20 tyg.</u> - PegINF + RBV + PLC oraz <u>24 tyg.</u> - okres obserwacji (jeśli HCV RNA było wykrywalne pomiędzy 8, a 24 tyg. leczenia).</p> <p>• PR4/PRB44 (gr. eksperymentalna – ze stałym schematem leczenia): - <u>4 tyg.</u> (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - <u>44 tyg.</u> - PegINF + RBV + BOC, - <u>24 tyg.</u> - okres obserwacji po zakończeniu terapii.</p> <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u> • PegINF – interferon pegylowany alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg m.c./tydz., podawany w iniekcji podskórnej, • RBV – rybawiryna w dawce 600-1400 mg/dziennie, przyjmowana doustnie (w podzielonych dawkach, podawany rano oraz wieczorem), • BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie, przyjmowany doustnie razem z posiłkiem, w odstępach 7-9 godzinnych.</p>	<p>• niewydolność nerek, • infekcja HIV lub HBV, • ciąża, • karmienie piersią, • aktywna choroba nowotworowa.</p> <p>Liczebność grup: • gr. 1 - n=363 • gr. 2 - n=368 • gr. 3 - n=366</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u> • odpowiedź wirusologiczna na zakończenie leczenia (EOT - ang. <i>end-of-treatment response</i>) - poziom HCV RNA nieoznaczalny w momencie zakończenia interwencji, • nawrót choroby - zdefiniowany jako uzyskanie stanu nieoznaczalności HCV RNA w momencie zakończenia terapii, natomiast wykrywalność HCV RNA w którymkolwiek momencie podczas okresu obserwacji po zakończeniu terapii, • osiągnięcie odpowiedzi wirusologicznej w 12. oraz 72. tyg. po randomizacji, • EVR (ang. <i>Early Virologic Response</i>) - wczesna odpowiedź wirusologiczna, zdefiniowana jako HCV RNA niewykrywalne w 2., 4. 8., 12., 16. oraz 20 tyg. leczenia, • liczba osób, które osiągnęły EVR oraz SVR.</p> <p>Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądane zgłaszane przez badaczy, • zdarzenia hematologiczne, • zgony.</p>
<p>RESPOND - 2</p> <p><i>Publikacje opisujące badanie, wykorzystane w analizie: • Bacon 2011, • CCO 2010: RESPOND-2 - materiały konferencyjne, • P05101AM3 - clinicaltrials.gov • Poordad 2012 - badanie opisujące dwa RCT (SPRINT-2 oraz</i></p>	<p>Randomizowane, zaślepienie wieloośrodkowe; okres włączenia pacjentów do badania: 08 - 11.2008 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja przez interaktywny system głosowy, w schemacie 1:2:2, ze stratyfikacją na podgrupy w zależności od odpowiedzi lub nie, na dotychczasową terapię oraz rodzaj genotypu HCV – 1a lub 1b.</p>	<p>• PR48 (gr. kontrolna): - <u>4 tyg.</u> (okres wprowadzający) - PegINF. + RBV, - <u>44 tyg.</u> - PegINF + RBV + PLC - <u>24 tyg.</u> - okres obserwacji po zakończeniu podawania leków,</p> <p>• PR4/PRB32+PR12 (gr. eksperymentalna ze schematem terapii zależnym od indywidualnej odpowiedzi na leczenie): - <u>4 tyg.</u> (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - <u>32 tyg.</u> - PegINF + RBV + BOC, - <u>36 tyg.</u> - okresu obserwacji (jeśli HCV RNA było niewykrywalne podczas pomiarów pomiędzy 8, a 12 tyg. leczenia) lub - <u>12 tyg.</u> - PegINF + RBV + PLC oraz <u>24 tyg.</u> - okres obserwacji (jeśli</p>	<p>Kryteria włączenia: • uprzednio leczone osoby z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem o genotypie 1, • udokumentowana odpowiedź na leczenie interferonem (minimalny okres trwania terapii – 12 tyg.).</p> <p>Kryteria wykluczenia: • inne, istotne klinicznie choroby wątroby, • nieskompensowane zwłóknienie wątroby, • infekcja HIV lub HBV, • poważne zaburzenia psychiczne, • uzależnienie od substancji psychoaktywnych.</p>	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowe:</u> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), opisana jako poziom HCV RNA nieoznaczalny po 24 tyg. od zakończenia terapii.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> • SVR mierzone w populacji MITT, • EVR (ang. <i>Early Virologic response</i>) - wczesna odpowiedź wirusologiczna, zdefiniowana jako HCV RNA niewykrywalne w 2., 4. 8. oraz 12. tyg. leczenia, • osiągnięcie odpowiedzi</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>RESPOND-2).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (aktualnie należy do Merck)</p>	<p>Zaślepienie: podwójnie zaślepione (odnośnie boceprewiru).</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych o dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu (opisano, że badanie było prowadzone w 80 miastach w Ameryce Północnej oraz Europie).</p> <p>Okres obserwacji: 72 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych</p>	<p>HCV RNA było wykrywalne pomiędzy 8, a 12 tyg. leczenia).</p> <p>• PR4/PRB44 (gr. eksperymentalna – ze stałym schematem leczenia): - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii.</p> <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u></p> <p>• PegINF – interferon pegylowany alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg m.c./tydz., podawany w iniekcji podskórnej, • RBV – rybawiryna w dawce 600-1400 mg/dziennie, przyjmowana doustnie (w podzielonych dawkach; wysokość dawki była zależna od wagi uczestnika), • BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie, przyjmowany doustnie razem z posiłkiem, w odstępach 7-9 godzinnych.</p>	<p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 - n=80 • gr. 2 - n=162 • gr. 3 - n=161 	<p>wirusologicznej (niewykrywalne HCV RNA w surowicy krwi) w 12. oraz 72. tyg. po randomizacji.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania udziału w badaniu, • wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do konieczności redukcji dawek leków, • jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zagrażające życiu, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia hematologiczne, • częste zdarzenia niepożądane, • zgon.
<p>P05685</p> <p><u>Publikacje opisujące badanie, wykorzystane w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Flamm 2013, • Merck and Co. • Briefing Document, • P05685AM2. <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (aktualnie należy do Merck)</p>	<p>Randomizowane, zaślepione wieloośrodkowe; okres włączania pacjentów do badania: 23.02. - 22.06.2009 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja przez interaktywny system głosowy, w schemacie 1:2, ze stratyfikacją na podgrupy w zależności od odpowiedzi lub nie na dotychczasową terapię oraz rodzaj genotypu HCV – 1a lub 1b.</p> <p>Zaślepienie: podwójnie zaślepione (odnośnie boceprewiru).</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram).</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych o</p>	<p>• PR48 (gr. kontrolna): - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV - 44 tyg. - PegINF + RBV + PLC,</p> <p>• PR4/PRB44 (gr. eksperymentalna): - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. -PegINF + RBV + BOC.</p> <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u></p> <p>• PegINF – interferon pegylowany alfa-2a w dawce 180 mikrogram/1 x tydz., podawany w iniekcji podskórnej, • RBV – rybawiryna w dawce 1000-1200 mg/dziennie, podawana doustnie (w podzielonych dawkach; wysokość dawki była zależna od wagi uczestnika), • BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie, przyjmowany doustnie razem z posiłkiem, w odstępach 7-9 godzinnych.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio leczone osoby z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem o genotypie 1, • udokumentowana odpowiedź na leczenie interferonem (minimalny okres trwania terapii - 12 tyg.). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne, istotne choroby wątroby, • nieskompensowane zwłóknienie wątroby, • infekcja HIV lub HBV, • niekontrolowana cukrzyca, • poważne zaburzenia psychiczne i/lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 - n=67 • gr. 2 - n=134 	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), opisana jako poziom HCV RNA nieoznaczalny po 24 tyg. od zakończenia terapii (jeśli nie otrzymano wyników z 24 tyg., użyto wyników z 12 tyg. od zakończenia terapii). <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR mierzone w populacji mITT, • EVR (ang. <i>Early Virologic Response</i>) - liczba osób, które osiągnęły wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) oraz SVR, • niewykrywalne HCV RNA w 12 tyg. okresu obserwacyjnego, • średnia zmiana miana poziomu wykrywalności HCV RNA w 4 tyg. leczenia. <p>Bezpieczeństwo: • zdarzenie/działanie</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu (opisano, że badanie było prowadzone w 53 miastach w Ameryce Północnej oraz Europie).</p> <p>Okres obserwacji: 72 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych</p>			<p>niepożądane,</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zdarzenia/działania niepożądanego prowadzącego do przerwania udziału w badaniu, wystąpienie zdarzenia/działania niepożądanego prowadzącego do konieczności redukcji dawek leków, poważne zdarzenia/działania niepożądane, zdarzenia hematologiczne, częste zdarzenia/działania niepożądane, zgon.
Badania dodatkowe				
<p>Sulkowski 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck</p>	<p>Randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy; okres włączania pacjentów do badania: 15.01 - 29.12.2010 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja komputerowa (z użyciem interaktywnego systemu głosowego), w schemacie 1:2, przeprowadzona ze stratyfikacją wg zwłóknienia wątroby w skali Metavir oraz poziomu HCV RNA.</p> <p>Zaślepienie: podwójne zaślepienie.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram).</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych o dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu (wskazano, że badanie odbywało się w 30 różnych miastach).</p> <p>Okres obserwacji: 72 lub 92 tyg.</p> <p>Podejście do testowania</p>	<p>• PR48 (gr. kontrolna):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + PLC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii. <p>• PR24/PRB44 (ramię cross-over z PR48 - możliwość dla osób, które w 24 tyg. leczenia miały HCV RNA > 25 IU/ml - osoby, które nie zostały przeniesione do PR24/PRB44 przerwały leczenie i rozpoczęły okres obserwacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 tyg. - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii, <p>• PR4/PRB44 (gr. eksperymentalna):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC, - 24 tyg. - okres obserwacji po zakończeniu terapii. <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF – interferon pegylowany alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg m.c./tydz., podawany w iniekcji podskórnej, • RBV – rybawiryna w dawce 600-1400 mg/dziennie, przyjmowana doustnie (przyjmowana w dwóch dawkach, razem z posiłkiem; wysokość dawki była zależna od wagi uczestnika), 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 r.ż., • koinfekcja HCV oraz HIV: <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe zakażenie HCV o genotypie 1 (uprzednio nieleczone + bez niewydolności wątroby + poziom HCV RNA w surowicy krwi > 10 000 IU/ml, brak infekcji innymi genotypami HCV + biopsja wątroby wskazująca na zmiany – jednakże tylko takie, które zostały spowodowane zakażeniem HCV), - zakażenie HIV > 6 miesięcy (stabilne zakażenie HIV + liczba limfocytów CD4 ≥ 200 komórek/mikrolitr + poziom wirusa HIV-1 RNA < 50 kopii/mililitr. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV, • przyjmowanie leków tj.: didanozyna, zidowudyna, efawirenz lub inne, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, • liczba neutrofilii < 1500 komórek/mikrolitr, • hematokryt < 110 g/l (dla kobiet) oraz < 120 g/l (dla mężczyzn), • liczba płytek krwi < 100 000 płytek/mikrolitr. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 - n=34 • gr. 2 - n=64 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia (określone jako spadek poziomu HCV RNA o mniej niż 2 log dziesiętne w 12 ty. I interwencji, w porównaniu do poziomu wyjściowego lub poziom HCV RNA ≥ 25 IU/ml w 24 tyg. interwencji), • niepełna odpowiedź wirusologiczna (określona jako poziom HCV RNA > 1000 IU/ml oraz spadek poziomu HCV RNA o 1 log dziesiętne – spadek ten jest liczony od najwyższego poziomu HCV RNA osiągniętego przez danego pacjenta lub o 2 log dziesiętne, jeżeli czasy od wstrzyknięcia pegINF do pobrania próbki różniły się pomiędzy próbkami), • przełom wirusologiczny (określony jako poziom HCV RNA > 1000 IU/ml po wcześniejszym udokumentowaniu braku wykrywalności HCV RNA u danego uczestnika), • odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), • nawrót choroby (określony jako nieoznaczalny poziom HCV RNA pod koniec leczenia, natomiast wykrywalny pod koniec okresu obserwacji).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>hipotezy: brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie, przyjmowany doustnie razem z posiłkiem, w odstępach 7-9 godzinnych. 		<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, • zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia związane z zastosowaną interwencją, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, • przerwanie leczenia związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego, • konieczność modyfikacji dawki leków z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, • zgon.
<p>Pearlman 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych (w tekście publikacji zaznaczono, że badane ni było finansowane z żaden sposób przez firmę Merck)</p>	<p>Badanie randomizowane, przeprowadzone w dwóch ośrodkach; okres włączenia pacjentów do badania: 07.2011 – 05.2012 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: brak opisu (randomizacja w schemacie 1:1).</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram).</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: dwa.</p> <p>Okres obserwacji: 24 lub 28 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych.</p>	<p>Poddanie uczestników 4 tyg. leczeniu wprowadzającemu – z zastosowaniem PegINF + RBV. Do grupy kontrolnej oraz eksperymentalnej zrandomizowano jedynie osoby, u których pod koniec 4 tyg. interwencji wystąpiła szybka odpowiedź wirusologiczna (ang. <i>Rapid Virological Response</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PR4/PRB24 (gr. eksperymentalna): <ul style="list-style-type: none"> - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF. + RBV, - 24 tyg. – PegINF + RBV + BOC, • PR24 (gr. kontrolna): <ul style="list-style-type: none"> - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF. + RBV, - 20 tyg. – PegINF + RBV. <p><u>Dawki leków zastosowane w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF – interferon pegylowany w dawce nieokreślonej przez autorów badania, podawany w iniekcji podskórnej, • RBV – rybawiryna w dawce nieokreślonej przez autorów badania, • BOC – boceprewir w dawce 800 mg/3 x dziennie. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • zakażenie HCV o genotypie 1, • brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV, • poziom wirerii < 600 000 IU/ml, • biopsja wątroby w przebiegu ostatnich 2 lat, wykonywana w związku z zapaleniem wątroby. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwłóknienie wątroby, • zakażenie HIV, • zakażenie HBV, • inny niż 1. Genotyp HCV, • inne schorzenia wątroby, • poziom kreatyniny < 50 ml/min., • liczba płytek krwi < 80 x 10⁹/l, • liczba neutrofilii < 1,5 x 10⁹/l, • hematokryt < 13 g/dl u mężczyzn oraz <12 g/dl u kobiet, • schorzenia psychiatryczne, • choroby układu sercowo-naczyniowego, • hemoglobinopatia, • sarkoidoza, • nowotwór złośliwy, • terapia immunosupresyjna lub immunomodulująca (w przebiegu ostatnich 6 miesięcy), • ciąża, • mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub są w okresie rozrodczym, a nie chcą używać antykoncepcji podczas okresu uczestnictwa w badaniu, • codzienne spożycie alkoholu > 30 g i/lub aktywne 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), • odpowiedź wirusologiczna na zakończenie leczenia (EOT - ang. <i>End-of-treatment Response</i>), • nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak opisu ocenianych punktów końcowych w tym zakresie.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			uzależnienie od substancji uzależniających w przebiegu ostatnich 6 miesięcy. Liczebność grup: • gr. 1 - n=49 • gr. 2 - n=52	
PROVIDE <i>Publikacje opisujące badanie, wykorzystane w analizie:</i> • Vierling 2011, • Vierling 2014.	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe.	<p>• PR4/PRB44: - 4 tyg. (okres wprowadzający) - PegINF + RBV, - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC, lub</p> <p>• PRB44: - 44 tyg. - PegINF + RBV + BOC.</p> <p>Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania PROVIDE > 2 tyg. od zakończenia uczestnictwa w poprzednich badaniach klinicznych, przed rozpoczęciem przyjmowania boceprewiru w terapii trójlekowej, otrzymywali PegINF+RBV przez pierwsze 4 tyg. jako okres wprowadzający.</p>	<p>W badaniu wzięły udział osoby z grup kontrolnych, z wcześniejszych badań klinicznych: SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2 oraz P05685. Osoby te były chore na przewlekłe WZW typu C o genotypie 1, w poprzednim badaniu ukończyły cykl 12 tyg. terapii PegINF+RBV, bez osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Wykluczone były osoby, które doświadczyły poważnych, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, które ostatecznie zostały uznane jako możliwie powiązane z przyjmowanym leczeniem.</p> <p>Do badani włączono 168 osób.</p>	<p>Skuteczność: <u>Pierwszorzędowe:</u> • SVR - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – ang. <i>Sustained Virologic Response</i>), opisana jako odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po 24 tyg. od zakończenia interwencji, • EVR (ang. <i>Early Virologic Response</i>) – wczesna odpowiedź wirusologiczna.</p> <p>Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania udziału w badaniu, • zdarzenia niepożądanego prowadzącego do konieczności redukcji dawek leków, • poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zdarzenia hematologiczne.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analizy wnioskodawcy badania, były badaniami randomizowanymi, z podwójnie ślepą próbą z grupami równoległymi (P05685, SPRINT-1) oraz z ramionami *cross-over* (SPRINT-2, RESPOND-2) - w obu tych badaniach, w grupach o schemacie leczenia prowadzonym zgodnie z odpowiedzią wirusologiczną uczestnika (odpowiednio - PR4/PRB24+PR20, PR4/PRB32+PR12) występowała możliwość rozpoczęcia terapii zawierającej boceprewir zamiast placebo, gdy: HCV RNA wykrywalne w 8 tyg., a niewykrywalne w 24 tyg. leczenia (SPRINT-2); HCV RNA był wykrywalne w 8 tyg. leczenia, a niewykrywalny w 12 tyg. leczenia (RESPOND-2).

Wnioskodawca ocenił metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań przy użyciu skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami *Cochrane* pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

W ocenie jakości RCT włączonych do analizy wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad, a punktacja wynosiła kolejno:

- badanie SPRINT-1: 3/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku zaślepienia badania, co automatycznie przełożyło się na utratę punktu drugiego - brak prawidłowego opisu metody zaślepienia),
- badanie SPRINT-2: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku pełnego opisu utraty pacjentów z badania),
- badanie RESPOND-2: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku pełnego opisu utraty pacjentów z badania),
- badanie P05685: 5/5.

Wnioskodawca ocenił również jakość badań RCT odnoszących się do populacji specjalnych:

- *Sulkowski 2013*: 5/5,
- *Pearlman 2014*: 2/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji, utrata drugiego punktu wynikała z braku zaślepienia badania, co automatycznie przełożyło się na utratę punktu trzeciego – brak prawidłowego opisu metody zaślepienia).

Uwaga analityków Agencji: ocena jakości badań przez analityków Agencji różniła się dla następujących badań:

- badanie RESPOND-2: 3/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu utraty pacjentów z badania, utrata drugiego punktu wynikała z braku prawidłowego opisu zaślepienia),
- *Sulkowski 2013*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu zaślepienia).

W jednym badaniu testowano hipotezę *superiority* (*SPRINT-2*), natomiast w czterech badaniach, w publikacji źródłowej nie podano informacji na temat testowanej hipotezy (*P05685*, *RESPOND-2*, *SPRINT-1*, *Pearlman 2014*, *Sulkowski 2013*).

Analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono w badaniach *Sulkowski 2013* oraz *Pearlman 2014*. W trzech badaniach - *P05685*, *SPRINT-1* oraz *RESPOND-2* analizy przeprowadzono na wszystkich osobach, które przyjęły choć jedną dawkę leku. W badaniu *SPRINT-2* pierwszą analizę przeprowadzono na wszystkich osobach, które otrzymały choć jedną dawkę leczenia, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) natomiast analizę drugą przeprowadzono na populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat population*).

Wśród badań włączonych do przeglądu, nie było badań przeprowadzonych na populacji polskiej. Trzy badania były przeprowadzane w Ameryce Północnej oraz Europie (*SPRINT-1*, *P05685*, *RESPOND-2*, *Pearlman 2014*), natomiast dwa zostały określone jako badania międzynarodowe. Jedynym podziałem rasowym zastosowanym w badaniach, jest podział na kohortę osób czarnoskórych oraz nie czarnoskórych (*SPRINT-2*). Dawkowanie stosowane w badaniach było zgodne z ChPL produktu leczniczego Victrelis

Badania opisane przez wnioskodawcę odnośnie wnioskowanego rozszerzenia populacji były badaniami klinicznymi II fazy (*SPRINT-1*, *Sulkowski 2013*) oraz III fazy (*SPRINT-2*, *RESPOND-2*, *P05685*). W przypadku badania *Pearlman 2014* w publikacji źródłowej nie podano fazy badania klinicznego.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Odnalezione badania pozwalały na ocenę efektywności klinicznej boceprewiru w populacji ogólnej, jednak nie stanowiły podstawy do wnioskowania w populacji docelowej. W oparciu o wyniki analizy *post-hoc* wykazano natomiast, iż boceprewir pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści klinicznych w populacjach zbliżonych do docelowej. Tak uzyskane wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością, ze względu rozbieżności dotyczące definicji populacji”,
- „Z powodu ograniczonych informacji o wpływie leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, wnioskowanie odnoszące się do skuteczności terapii w analizie klinicznej w przeważającej części opiera się na zastępczych punktach końcowych. Uznano jednak, iż podejście to jest uprawnione, gdyż uzyskanie głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (SVR) jest skorelowane z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, w tym niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonu z przyczyn wątrobowych. Dodatkowo pacjenci z SVR raportowali wyższą jakość życia niż osoby bez odpowiedzi. Ponadto należy uznać, iż oceniane punkty końcowe są istotne z punktu widzenia klinicznego, gdyż odzwierciedlają one bezpośrednio aktywność wirusa w organizmie oraz według wytycznych praktyki lekarskiej, służą do oceny efektów terapeutycznych”,
- „Ograniczenie wiarygodności niektórych wyników stanowił brak podwójnego zaślepienia w jednym z badań włączonych do analizy, jednak ze względu na fakt, iż w (...) analizie oceniano głównie parametry lub zdarzenia w większości niezależne od pacjenta, wydaje się, iż zastosowanie metody podwójnego zaślepienia nie miało większego wpływu na uzyskane wyniki”,
- „kryteria kontynuacji oraz przerywania leczenia różnią się nieznacznie pomiędzy schematami zastosowanymi w badaniach włączonych do (...) analizy a schematami zgodnymi ze wskazaniami rejestracyjnymi. W związku z powyższym istnieje konieczność ekstrapolacji uzyskanych wyników na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej, stosowanej według danych rejestracyjnych w praktyce klinicznej”.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej, będącej przedmiotem niniejszej oceny. Badania

włączone do analizy wnioskodawcy, dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki analizy *post-hoc*) tj.:

- pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo: osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u osób z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T oraz u osób ze zwłóknieniem wątroby o stopniu F3 lub F4 w skali Metavir, a także
- pacjenci wcześniej leczeni przeciwwirusowo: z nawrotem zakażenia po terapii PegINF+RBV lub z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF+RBV ze stopniem od F0 do F2 w skali Metavir.

Niepewność wyciągania wniosków dla populacji docelowej, wynikającej z zapisów projektu programu lekowego płynących, na podstawie badań klinicznych dla powyżej wskazanych populacji pacjentów, spowodowana jest zastosowaniem w tych badaniach innej skali oceniającej stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir), w porównaniu do skali użytej w opisie projektu programu lekowego, którego dotyczy wnioszek (skala Scheuera). W analizie klinicznej wnioskodawca zaznaczył, że według publikacji *Okafor 2004*, wyniki uzyskiwane w obu skalach korelują ze sobą w ścisły sposób - tzn. u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne. Nie zmienia to jednak faktu, iż w ocenianym programie lekowym określono inne przedziały stopnia zwłóknienia wątroby (skala Scheuera) niż we włączonych do przeglądu systematycznych badaniach (skala Metavir). Dodatkowo odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania boceprewiru u osób wcześniej leczonych przeciwwirusowo, nie obejmują osób, u których poprzednia terapia (PegINF+RBV) została przerwana w 12 tyg. leczenia z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej oraz osób, u których wystąpił brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (tj. stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie)).

Powyżej opisane ograniczenie zidentyfikowano także w analizie klinicznej wnioskodawcy, a także zwrócono uwagę, iż uzyskane na podstawie odnalezionych badań wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością, ze względu na rozbieżności dotyczące definicji populacji w badaniach i populacji docelowej.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR - ryzyko względne, RB - korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych (RD - różnica ryzyka). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI 95%). Za wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto $p \leq 0,05$. Wybór modelu stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku testu heterogeniczności badań klinicznych (poziom ten oceniano za pomocą współczynnika I^2). Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (metoda *fixed effect model*) Mantel-Heanszel. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego DerSimonian-Laird (metoda *random effect model*).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza kliniczna wnioskodawcy (AKL) jest analizą rozbudowaną, która skupia się na pokazaniu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii trójlekowej, z zastosowaniem boceprewiru (pegINF + RBV + BOC), w porównaniu do interwencji dwulekowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC). Ponieważ w stosunku do ocenianej technologii, dla populacji określonej brzmieniem aktualnie obowiązującego programu lekowego, nie zidentyfikowano żadnych nowych dowodów naukowych najwyższej jakości, aniżeli przedstawione w analizie weryfikacyjnej Agencji z dnia 30.10.2012 r. nr AOTM-RK-4351-2/2012, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir), w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji postanowiono przedstawić jedynie wyniki z tych badań, które są powiązane z wnioskowanym rozszerzeniem populacji w stosunku do aktualnego programu lekowego, tj.:

- pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera, o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

Wnioskodawca w analizie klinicznej zaznaczył, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacjach identycznych z populacją wnioskowaną (patrz szczegółowy opis w rozdziale 3.3.1.4. niniejszego raportu jako „Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji”). W związku z tym, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące populacji:

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

- osób wcześniej nieleczonych: dla osób z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T oraz zwłóknieniem wątroby o stopniu F3 lub F4 w skali Metavir,
- osób wcześniej leczonych: z nawrotem choroby lub częściową odpowiedzią na leczenie, po wcześniejszej terapii schematem PegINF+RBV oraz zwłóknieniem wątroby od F0 do F2 w skali Metavir.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej nieleczonych.

Dane do analizy skuteczności zaczerpnięto z badania SPRINT 2.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w różnych subpopulacjach

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RB [95% CI]
		BOC	PR48	
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w populacji osób o genotypie IL 28-B - C/T				
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	67/103 (65)	33/116 (28)	2,29 [1,66; 3,15]
PR4/PRB44	SPRINT-2	82/115 (71)	33/116 (28)	2,51 [1,84; 3,42]
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w populacji osób o 3. lub 4. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Metavir				
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	7/19 (37)	7/15 (47)	0,79 [0,35; 1,76]
	SPRINT-2	14/34 (41)	9/24 (38)	1,10 [0,57; 2,11]
PR4/PRB44	SPRINT-2	11/20 (55)	7/15 (47)	1,18 [0,60; 2,30]
	SPRINT-2	22/42 (52)	9/24 (38)	1,40 [0,77; 2,52]

Wyniki badania SPRINT-2 (patrz powyższa tabela), sugerują, że dodanie boceprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegINF+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób z genotypem IL 28-B rs 12979860 C/T:

- RB [95%CI] = 2,29 [1,66; 3,15], w populacji poddanej schematowi leczenia PR4/PRB24+PR20, oraz
- RB [95%CI] = 2,51 [1,84; 4,42], w populacji poddanej schematowi leczenia PR4/PRB44.

Natomiast nie uzyskano istotnych statystycznie wyników świadczących o tym, że dodanie boceprewiru do dwulekowego schematu leczenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób o 3. lub 4. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Metavir.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono analizę w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali Metavir oraz ze względu na genotyp IL 28-B rs12979860, przeprowadzoną w podgrupie pacjentów badania SPRINT 2. Odsetek osób ze zwłóknieniem wątroby (3. lub 4. w skali Metavir) oraz genotypem IL 28-B C/T, które uzyskały trwałą odpowiedź wirusologiczną wyniósł dla schematu PR48 12% (1 z 8 osób), dla schematu PR4/PRB24+PR20 50 % (5 z 10 osób) oraz dla schematu PR4/PRB44 22% (2 z 9 osób). Należy jednak podkreślić, iż wnioskowanie odnośnie populacji pacjentów z genotypem CT w zaawansowanych stadiach zwłóknienia (stopień 3/4 w skali METAVIR) obarczone jest dużym ryzykiem błędu ze względu na małą liczebność próby.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej leczonych.

Analiza w podziale ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, przeprowadzona na podstawie badań RESPOND-2 oraz P05685, wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegINF + RBV), istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zarówno z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF + RBV, jak i u osób po wcześniejszej terapii PegINF + RBV, z nawrotem choroby. Uzyskano następujące wyniki:

- w populacji z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF + RBV:
 - RB [95%CI] = 5,85 [1,48; 23,12], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
 - RB [95%CI] = 7,50 [1,92; 29,23], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,
 - RB [95%CI] = 9,44 [1,36; 65,81], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,
- w populacji po wcześniejszej terapii PegINF + RBV z nawrotem choroby:
 - RB [95%CI] = 2,33 [1,49; 3,64], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
 - RB [95%CI] = 2,54 [1,64; 3,95], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,
 - RB [95%CI] = 2,55 [1,58; 4,11], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 18. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 u pacjentów z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz z nawrotem zakażenia po terapii PegINF + RBV

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RB [95% CI]
		BOC	PR48	
Częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie PegINF + RBV				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	23/57 (40)	2/29 (7)	5,85 [1,48; 23,12]
PR4/PRB44	RESPOND-2	30/58 (52)	2/29 (7)	7,50 [1,92; 29,23]
	P05685	17/36 (47)	1/20 (5)	9,44 [1,36; 65,81]
Nawrót choroby po terapii PegINF + RBV				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	72/105 (69)	15/51 (29)	2,33 [1,49; 3,64]
PR4/PRB44	RESPOND-2	77/103 (75)	15/51 (29)	2,54 [1,64; 3,95]
	P05685	69/98 (70)	13/47 (28)	2,55 [1,58; 4,11]

Również analiza według stopnia zwłóknienia wątroby w skali Metavir przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 (*Bacon 2011*), wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegINF + RBV), istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0, 1. lub 2. w skali Metavir. Uzyskano następujące wyniki:

- RB [95%CI] = 2,87 [1,78; 4,62], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
- RB [95%CI] = 2,97 [1,84; 4,77], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44.

Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w populacjach o 0, 1. lub 2. stopniu zwłóknienia wątroby wg skali Metavir

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RB [95% CI]
		BOC	PR48	
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	77/117 (66)	14/61 (23)	2,87 [1,78; 4,62]
PR4/PRB44	RESPOND-2	81/119 (68)	14/61 (23)	2,97 [1,84; 4,77]

Uwaga analityków Agencji: Należy zwrócić uwagę na brak dowodów naukowych, które analizowałyby skuteczność dołączenia boceprewiru do terapii dwulekowej (PegINF + RBV) dla grup osób spełniających jednocześnie kryterium rodzaju wyniku poprzedniego leczenia pegINF + RBV oraz stopnia zwłóknienia wątroby.

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w badaniach z populacjami specjalnymi *Pearlman 2014* oraz *Sulkowski 2014*.

W analizie klinicznej Wnioskodawcy zostały również przedstawione wyniki analiz skuteczności w populacjach specjalnych.

Osoby z niskim wyjściowym poziomem HCV RNA, u których zarejestrowano wystąpienie wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (RVR), po 4 tygodniowym okresie wstępnego leczenia PegINF + RBV (*Pearlman 2014*).

W badaniu tym wykonano analizę stratyfikacyjną według polimorfizmu IL 28-B (podział na dwie grupy: 1 - osoby z genotypem C/C, 2 - osoby z genotypem nie-C/C tj. C/T lub T/T). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), pomiędzy grupami osób stosujących terapię trójlekową z wykorzystaniem boceprewiru oraz osób stosujących terapię podstawową. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania boceprewiru z terapią podstawową w populacji pacjentów z niską wyjściową wiremą i wystąpieniem RVR w zależności od genotypu IL 28B

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		PR4/PRB24	PR24	
Genotyp C/C	<i>Pearlman 2014</i>	31/32 (97)	33/34 (97)	1,00 [0,92; 1,09]
Genotyp nie-C/C	<i>Pearlman 2014</i>	13/17 (76)	14/18 (78)	0,98 [0,69; 1,41]

W badaniu źródłowym nie odnaleziono informacji na temat dodatkowej analizy stratyfikacyjnej według stopnia zwłóknienia wątroby, co uniemożliwia ocenę skuteczności zastosowania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru we wnioskowanym rozszerzeniu populacji programu lekowego.

W ocenie analityków Agencji badanie *Pearlman 2014* jest badaniem o zbyt zawężonych populacjach, aby jego wyniki estymować na ogólną populację osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, również we wnioskowanych rozszerzeniach programu.

Osoby z koinfekcją HIV (*Sulkowski 2013*).

Według analityków Agencji w badaniu *Sulkowski 2013* nie przedstawiono wyników badań, które byłyby pomocne w analizie skuteczności we wnioskowanych rozszerzeniach populacji.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, ból głowy oraz zaburzenia smaku. Najczęstszą przyczyną zmniejszania dawki była niedokrwistość, nudności, ból głowy oraz zaburzenia smaku.

Profil bezpieczeństwa, reprezentowany przez około 1500 pacjentów dla skojarzenia produktu leczniczego Victrelis z PegINF alfa-2b oraz rybawiryną, był oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, opracowanych na podstawie dwóch badań klinicznych. Jedno badanie dotyczyło osób wcześniej nieleczonych, a drugie osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Z ChPL Victrelis wynika również, że działania niepożądane, związane ze stosowaniem boceprewiru, które według oceny badacza w badaniach klinicznych, mogą być działaniami niepożądanymi ciężkimi, występującymi bardzo często ($\geq 1/10$), to: zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszony apetyt, niepokój, depresja, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, astenia, zmęczenie oraz gorączka.

Poniżej przedstawiono wyniki z analizy wnioskodawcy dotyczące bezpieczeństwa, dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony oraz zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia. Wyniki zostały przedstawione w formie jakościowej oraz za pomocą metaanaliz (forma ilościowej). Prezentacji jakościowej oraz ilościowej dokonano za pomocą podziału na osoby wcześniej nieleczone, oraz wcześniej nieskutecznie leczone, interferonami z powodu WZW typu C. Dodatkowo, kumulacji wyników metodą ilościową dokonano również dla dwóch typów grup łącznie.

3.3.3.1. Kumulacja jakościowa badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy

Zdarzenia niepożądane ogółem

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (Tabela 21). Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%). Uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami (Tabela 21).

Tabela 21. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir, ze schematem zawierającym placebo

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		BOC	PR48	
Populacja uprzednio nieleczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB24	SPRINT-1	102/103 (99)	102/104 (98)	1,01 [0,98; 1,04]
PRB28	SPRINT-1	106/107 (99)	102/104 (98)	1,01 [0,98; 1,04]
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	365/368 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,99; 1,03]
PR4/PRB44	SPRINT-2	364/366 (99)	356/363 (98)	1,01 [1,00; 1,03]
	SPRINT-1	102/103 (99)*	102/104 (98)*	1,01 [0,98; 1,04]
PRB48	SPRINT-1	103/103 (100)*	102/104 (98)*	1,02 [0,99; 1,05]
Populacja uprzednio leczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	160/162 (99)	77/80 (96)	1,03 [0,98; 1,08]
PR4/PRB44	P05685	134/134 (100)	67/67(100)	1,00 [0,98; 1,02]
	RESPOND-2	161/161 (100)	77/80 (96)	1,04 [0,99; 1,09]

* Bez uwzględnienia ciężkich działań niepożądanych

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W jednym z badań dla schematu PR4/PRB44 stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej boceprewirem (RR [95% CI] = 2,86 [1,02; 7,98]). W pozostałych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą boceprewir, a grupą kontrolną.

W populacji nieleczonej uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 8-12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 8-9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% osób dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% osób dla terapii podstawowej.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 22. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczba badań	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		BOC	PR48	
Populacja uprzednio nieleczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB24	1	8/103 (8)	8/104 (8)	1,01 [0,39; 2,59]
PRB28	1	10/107 (9)	8/104 (8)	1,21 [0,50; 2,96]
PR4/PRB24+PR20	1	42/368 (12)	31/363 (9)	1,34 [0,86; 2,08]
PR4/PRB44	2	51/469 (11)	39/467 (8)	1,30 [0,88; 1,94]
PRB48	1	10/103 (10)	8/104 (8)	1,26 [0,52; 3,07]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB32+PR12	1	16/162 (10)	4/80 (5)	1,98 [0,68; 5,72]
PR4/PRB44	1	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,57; 2,93]
	1	23/161 (14)	4/80 (5)	2,86 [1,02; 7,98]

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Ryzyko wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w subpopulacji uprzednio nieleczonych interferonami, było istotnie statystycznie większe w grupie ze schematem leczenia PRB48 względem grupy ze schematem leczenia PR48 (RR=2,52 [1,16; 5,47]).

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił od 12% do 17%. W porównaniu z terapią podstawową, stosowanie obu schematów wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym jedynie w przypadku schematu PR4/PRB44 różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (RR [95% CI] = 3,83 [1,19; 12,31] oraz RR [95% CI] = 4,97 [1,19; 20,73] - w zależności od badania). Wyniki te szczegółowo pokazuje poniższa tabela.

Tabela 23. Ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		BOC	PR48	
Populacja uprzednio nieleczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB24	SPRINT-1	15/103 (15)	8/104 (8)	1,89 [0,84; 4,27]
PRB28	SPRINT-1	12/107 (11)	8/104 (8)	1,46 [0,62; 3,42]
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	45/368 (12)	57/363 (16)	0,78 [0,54; 1,12]
PR4/PRB44	SPRINT-1	9/103 (9)	8/104 (8)	1,14 [0,46; 2,83]
	SPRINT-2	60/366 (16)	57/363 (16)	1,04 [0,75; 1,46]
PRB48	SPRINT-1	20/103 (19)	8/104 (8)	2,52 [1,16; 5,47]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	13/162 (8)	2/80 (3)	3,21 [0,74; 13,88]
PR4/PRB44	Merck	23/134 (17)	3/67 (4)	3,83 [1,19; 12,31]
	RESPOND-2	20/161 (12)	2/80 (3)	4,97 [1,19; 20,73]

Modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki leków podawanych w terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej (Tabela 24).

W subpopulacji obejmującej chorych dotychczas nieleczonych interferonami modyfikacja dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych konieczna była u 35% do 64% osób stosujących schemat z boceprewirem oraz u mniej niż 30% chorych (od 26% do 29%) otrzymujących terapię podstawową.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób, przyjmujących w trakcie terapii boceprewir, którym zmodyfikowano dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dla schematu PR4/PRB32+PR12 wyniósł 29%. Dla schematu zakładającego dłuższe podawanie boceprewiru (PR4/PRB44) odsetek ten, w zależności od badania, wahał się od 33% do 43%. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy zawierające boceprewir związane były z istotną statystycznie, częstszą koniecznością zmiany dawki z powodu zdarzeń niepożądanych.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 24. Ryzyko modyfikacji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		BOC	PR48	
Populacja uprzednio nieleczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB24	SPRINT-1	57/103 (55)	30/104 (29)	1,92 [1,35; 2,72]
PRB28	SPRINT-1	56/107 (52)	30/104 (29)	1,81 [1,28; 2,58]
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	146/368 (40)	94/363 (26)	1,53 [1,24; 1,90]
PR4/PRB44	SPRINT-1	66/103 (64)	30/104 (29)	2,22 [1,59; 3,10]
	SPRINT-2	129/366 (35)	94/363 (26)	1,36 [1,09; 1,70]
PRB48	SPRINT-1	58/103 (56)	30/104 (29)	1,95 [1,38; 2,76]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	47/162 (29)	11/80 (14)	2,11 [1,16; 3,84]
PR4/PRB44	Merck	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]
	RESPOND-2	53/161 (33)	11/80 (14)	2,39 [1,33; 4,33]

Zgony

W żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (Tabela 25).

W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych otrzymujących boceprewir obserwowano po jednym zgonie zarówno w przypadku schematu opartego na uzyskiwanych wynikach leczenia, jak i zakładającego przyjmowanie boceprewiru przez 44 tygodnie. W grupie kontrolnej zmarło natomiast 4 pacjentów. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami w grupie boceprewiru zaobserwowano od 0 do 1 zgonu, w zależności od stosowanego schematu leczenia. W grupach kontrolnych, zgonów nie obserwowano, przy czym liczebność grup kontrolnych była niższa niż grup stosujących boceprewir. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Uwaga analityków Agencji: w badaniu SPRINT-1 nie umieszczono informacji o prowadzonej obserwacji pod kątem zgonów uczestników badania. Z tego względu w tabeli 25 przedstawiono jedynie wyniki z trzech badań klinicznych.

Tabela 25. Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
		BOC	PR48	
Populacja uprzednio nieleczona interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	1/368 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,20]
PR4/PRB44	SPRINT-2	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]
Populacja po niepowodzeniu terapii interferonami z powodu WZW typu C				
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	1/162 (<1)	0/80 (0)	1,49 [0,06; 36,19]
PR4/PRB44	Merck	2/134 (1)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]
	RESPOND-2	0/161 (0)	0/80 (0)	0,50 [0,01; 24,97]

Zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano anemię, był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania ciężkiej anemii (hemoglobina <8,5 g/dl) była większa w grupie pacjentów leczonych boceprewirem względem placebo, przy czym istotnie statystycznie wyniki uzyskano dla schematu PR4/PRB44. Dla prawie wszystkich schematów w grupach leczonych boceprewirem zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie niedoborów o umiarkowanym nasileniu (poziom hemoglobiny 8,5-10 g/dl). W większości badań pacjenci leczeni boceprewirem częściej niż osoby leczone terapią podstawową doświadczali neutropenii (istotne statystycznie wyniki uzyskano dla schematów PRB28, PRB48, PR4/PRB44) redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm³) (istotne statystycznie wyniki uzyskano dla schematów PR4/PRB44 oraz PRB28). Dla jednego schematu leczenia - PR4/PRB44, odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania leukopenii w grupie leczonej boceprewirem względem grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej – umieszczano w niej wyniki, dla zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u ≥ 10 % pacjentów.

Tabela 26. Ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia	Badanie	Wcześniejsze leczenie INF	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
				BOC	PR48	
Anemia	PRB28	SPRINT-1	Nie	60/107 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,21; 2,29]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	54/103 (52)	35/104 (34)	1,56 [1,12; 2,16]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	55/103 (53)	35/104 (34)	1,59 [1,15; 2,20]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	58/103 (56)	35/104 (34)	1,67 [1,22; 2,30]

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia	Badanie	Wcześniejsze leczenie INF	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
				BOC	PR48	
		SPRINT-2	Nie	179/366 (49)	107/363 (29)	1,66 [1,37; 2,01]*
		P05685	Tak	67/134 (50)	22/67 (33)	1,52 [1,04; 2,23]
		RESPOND-2	Tak	74/161 (46)	16/80 (20)	2,30 [1,44; 3,67]*
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	182/368 (49)	107/363 (29)	1,68 [1,39; 2,03]
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	70/162 (43)	16/80(20)	2,16 [1,35; 3,47]
Hemoglobina < 8,5 g/dl	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	1/103 (15)	0/104 (0)	3,03 [0,12; 73,50]
	PR4/PRB44	RESPOND-2	Tak	23/161 (14)	1/80 (1)	11,43 [1,57; 83,11]
Hemoglobina 8,5-10 g/dl	PRB28	SPRINT-1	Nie	33/366 (9)	15/363 (4)	2,18 [1,21; 3,95]
		SPRINT-1	Nie	52/107 (49)	25/104 (24)	2,02 [1,36; 3,00]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	45/103 (44)	25/104 (24)	1,82 [1,21; 2,73]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	50/103 (49)	25/104 (24)	2,02 [1,36; 3,00]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	43/103 (42)	25/104 (24)	1,74 [1,15; 2,62]
		SPRINT-2	Nie	150/366 (41)	94/363 (26)	1,58 [1,28; 1,96]
	RESPOND-2	Tak	56/161 (35)	19/80 (24)	1,46 [0,94; 2,29]	
PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	166/368 (45)	94/363 (26)	1,74 [1,42; 2,14]	
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	70/162 (43)	19/80 (24)	1,82 [1,18; 2,80]	
Leukopenia	PR4/PRB44	P05685	Tak	20/134 (15)	2/67 (3)	5,00 [1,20; 20,76]
Neutropenia	PRB28	SPRINT-1	Nie	25/107 (23)	12/104 (12)	2,02 [1,08; 3,81]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	26/103 (25)	12/104 (12)	2,19 [1,17; 4,10]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	17/103 (16)	12/104 (12)	1,43 [0,72; 2,84]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	31/103 (30)	12/104 (12)	2,61 [1,42; 4,79]
		SPRINT-2	Nie	93/366 (25)	77/363 (21)	1,20 [0,92; 1,56]*
	P05685	Tak	42/134 (31)	12/67 (18)	1,75 [0,99; 3,10]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	92/368 (25)	77/363 (21)	1,18 [0,90; 1,54]
Liczba neutrofilii 500-750/mm ³	PRB28	SPRINT-1	Nie	22/107 (21)	15/104 (14)	1,43 [0,78; 2,59]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	33/103 (32)	15/104 (14)	2,22 [1,29; 3,84]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	13/103 (13)	15/104 (14)	0,88 [0,44; 1,75]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	22/103 (21)	15/104 (14)	1,48 [0,82; 2,69]
		SPRINT-2	Nie	90/366 (25)	50/363 (14)	1,79 [1,30; 2,44]
	P05685	Tak	38/134 (28)	12/67 (18)	1,58 [0,89; 2,82]	
	RESPOND-2	Tak	32/161 (20)	7/80 (9)	2,27 [1,05; 4,92]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	87/368 (24)	50/363 (14)	1,72 [1,25; 2,35]
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	30/162 (18)	7/80 (9)	2,12 [0,97; 4,61]
Liczba neutrofilii <500/mm ³	PRB28	SPRINT-1	Nie	14/107 (13)	3/104 (3)	4,54 [1,34; 15,32]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	15/103 (15)	3/104 (3)	5,05 [1,51; 16,92]
		P05685	Tak	19/134 (14)	2/67 (3)	4,75 [1,14; 19,79]
Liczba płytek krwi (< 50 000/mm ³)	PR4/PRB44	SPRINT-2	Nie	14/366	5/363	2,78 [1,01; 7,63]***

* bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych

** uzyskanie przez analityków Agencji innego wyniku istotnego statystycznie

*** wynik oznaczony w analizie klinicznej wnioskodawcy jako nieistotny statystycznie

Spośród niehematologicznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych boceprewirem zdarzeniem niepożądany, którego ryzyko wystąpienia w grupie osób leczonych schematami zawierającymi boceprewir w porównaniu do grupy kontrolnej było statystycznie wyższe we wszystkich badaniach, były zaburzenia smaku. W badaniu SPRINT-1 oraz P05685, osoby leczone boceprewirem miały statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia wymiotów, niż osoby leczone schematami z placebo. Dla wszystkich innych zdarzeń niepożądanych, większe ryzyko ich wystąpienia u osób leczonych boceprewirem występowało dla pojedynczych badań. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Ryzyko wystąpienia wybranych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia	Badanie	Wcześniejsze leczenie INF	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
				BOC	PR48	
Biegunka	PRB28	SPRINT-1	Nie	28/107 (26)	23/104 (22)	1,18 [0,73; 1,91]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	25/103 (24)	23/104 (22)	1,10 [0,67; 1,80]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	27/103 (26)	23/104 (22)	1,19 [0,73; 1,92]
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	29/103 (28)	23/104 (22)	1,27 [0,79; 2,05]
		SPRINT-2	Nie	100/366 (27)	79/363 (22)	1,26 [0,97; 1,62]
		P05685	Tak	30/134 (22)	5/67 (7)	3,00 [1,22; 7,38]
	RESPOND-2	Tak	37/161 (23)	12/80 (15)	1,53 [0,85; 2,77]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	80/363 (22)	79/363 (22)	1,00 [0,76; 1,32]
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	37/162 (23)	12/80 (15)	1,52 [0,84; 2,76]	
Ból mięśni	PRB28	SPRINT-1	Nie	31/107 (29)	17/104 (16)	1,77 [1,05; 3,00]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	21/103 (20)	17/104 (16)	1,25 [0,70; 2,22]
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	20/103 (19)	17/104 (16)	1,19 [0,66; 2,14]
	PR4/PRB44	P05685	Tak	25/134 (19)	5/67 (7)	2,50 [1,002; 6,24]
		RESPOND-2	Tak	34/161 (21)	19/80 (24)	0,89 [0,54; 1,46]

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia	Badanie	Wcześniejsze leczenie INF	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]	
				BOC	PR48		
		SPRINT-1	Nie	27/103 (26)	17/104 (16)	1,60 [0,93; 2,76]	
		SPRINT-2	Nie	92/366 (25)	94/363 (26)	0,97 [0,76; 1,24]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	78/368 (21)	94/363 (26)	0,82 [0,63; 1,06]	
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	45/162 (28)	19/80 (24)	1,17 [0,73; 1,86]	
Dreszcze	PRB28	SPRINT-1	Nie	31/107 (29)	35/104 (34)	0,86 [0,58; 1,29]	
	PRB48	SPRINT-1	Nie	33/103 (32)	35/104 (34)	0,95 [0,64; 1,41]	
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	31/103 (30)	35/104 (34)	0,89 [0,60; 1,33]	
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	35/103 (34)	35/104 (34)	1,01 [0,69; 1,48]	
		SPRINT-2	Nie	121/366 (33)	102/363 (28)	1,18 [0,94; 1,47]	
		P05685	Tak	14/134 (10)	8/67 (12)	0,88 [0,39; 1,98]	
	PR4/PRB24+PR20	RESPOND-2	Tak	49/161 (30)	24/80 (30)	1,01 [0,67; 1,53]	
	PR4/PRB32+PR12	SPRINT-2	Nie	134/368 (36)	102/363 (28)	1,30 [1,05; 1,60]	
Duszność	PRB28	SPRINT-1	Nie	56/162 (35)	24/80 (30)	1,15 [0,78; 1,71]	
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	18/107 (17)	15/104 (14)	1,17 [0,62; 2,19]	
	PR4/PRB44	P05685	Tak	12/103 (12)	15/104 (14)	0,81 [0,40; 1,64]	
		RESPOND-2	Tak	26/134 (19)	16/67 (24)	0,81 [0,47; 1,41]	
		SPRINT-1	Nie	40/161 (25)	13/80 (16)	1,53 [0,87; 2,69]	
		SPRINT-2	Nie	20/103 (19)	15/104 (14)	1,35 [0,73; 2,48]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	84/366 (23)	59/363 (16)	1,41 [1,05; 1,91]	
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	68/368 (18)	59/363 (16)	1,14 [0,83; 1,56]	
	Kaszel	PRB28	SPRINT-1	Nie	29/162 (18)	13/80 (16)	1,10 [0,61; 2,00]
		PRB48	SPRINT-1	Nie	18/107 (17)	20/104 (19)	0,87 [0,49; 1,56]
PR4/PRB24		SPRINT-1	Nie	17/103 (17)	20/104 (19)	0,86 [0,48; 1,54]	
PR4/PRB44		P05685	Tak	22/103 (21)	20/104 (19)	1,11 [0,65; 1,91]	
		RESPOND-2	Tak	22/134 (16)	13/67 (19)	0,85 [0,46; 1,57]	
		SPRINT-1	Nie	36/161 (22)	12/80 (15)	1,49 [0,82; 2,70]	
		SPRINT-2	Nie	19/103 (18)	20/104 (19)	0,96 [0,54; 1,69]	
PR4/PRB24+PR20		SPRINT-2	Nie	74/366 (20)	76/363 (21)	0,97 [0,73; 1,28]	
PR4/PRB32+PR12		RESPOND-2	Tak	56/368 (15)	76/363 (21)	0,73 [0,53; 0,99]	
Łysienie		PRB28	SPRINT-1	Nie	27/162 (17)	12/80 (15)	1,11 [0,59; 2,08]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	36/107 (34)	27/104 (26)	1,30 [0,85; 1,97]	
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	30/103 (29)	27/104 (26)	1,12 [0,72; 1,75]	
		SPRINT-2	Nie	35/103 (34)	27/104 (26)	1,31 [0,86; 2,00]	
		P05685	Tak	104/366 (28)	99/363 (27)	1,04 [0,82; 1,32]	
		RESPOND-2	Tak	22/134 (16)	5/97 (7)	3,19 [1,25; 8,11]**	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	29/161 (18)	13/80 (16)	1,11 [0,61; 2,01]	
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Nie	75/368 (20)	99/363 (27)	0,75 [0,57; 0,97]	
	Sucha skóra	PRB28	SPRINT-1	Nie	42/162 (26)	13/80 (16)	1,60 [0,91; 2,80]
PRB48		SPRINT-1	Nie	12/107 (11)	17/104 (16)	0,69 [0,34; 1,37]	
PR4/PRB24		SPRINT-1	Nie	22/103 (21)	17/104 (16)	1,31 [0,74; 2,31]	
PR4/PRB44		SPRINT-1	Nie	9/103 (9)	17/104 (16)	0,53 [0,25; 1,14]	
		SPRINT-2	Nie	86/366 (23)	66/363 (18)	1,29 [0,97; 1,72]	
		P05685	Tak	17/103 (17)	17/104 (16)	1,01 [0,55; 1,87]	
		RESPOND-2	Tak	20/134 (15)	11/67 (16)	0,91 [0,46; 1,79]	
PR4/PRB24+PR20		SPRINT-2	Nie	36/161 (22)	6/80 (8)	2,98 [1,31; 6,78]	
PR4/PRB32+PR12		RESPOND-2	Tak	67/368 (18)	66/363 (18)	1,00 [0,74; 1,36]	
Suchość w ustach		PRB28	SPRINT-1	Nie	34/162 (21)	6/80 (7)	2,80 [1,23; 6,39]
	PRB48	SPRINT-1	Nie	14/107 (13)	5/104 (5)	2,72 [1,02; 7,29]	
	PR4/PRB44	RESPOND-2	Tak	12/103 (12)	5/104 (5)	2,42 [0,89; 6,63]	
		SPRINT-1	Nie	26/161 (16)	7/80 (9)	1,85 [0,84; 4,07]	
		SPRINT-2	Nie	10/103 (10)	5/104 (5)	2,02 [0,71; 5,70]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	43/366 (12)	40/363 (11)	1,07 [0,71; 1,60]	
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	39/368 (11)	40/363 (11)	0,96 [0,63; 1,46]	
	Wypyka	PR4/PRB44	RESPOND-2	Tak	20/162 (12)	7/80 (9)	1,41 [0,62; 3,20]
		PR4/PRB44	P05685	Tak	88/366 (24)	83/363 (23)	1,05 [0,81; 1,37]
			RESPOND-2	Tak	30/134 (22)	5/67 (7)	3,00 [1,22; 7,38]
RESPOND-2			Tak	22/161 (14)	4/80 (5)	2,73 [0,97; 7,66]	
PR4/PRB24+PR20		SPRINT-2	Nie	93/368 (25)	83/363 (23)	1,11 [0,85; 1,43]	
PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	27/162 (17)	4/80 (5)	3,33 [1,21; 9,20]		
Wymioty	PRB28	SPRINT-1	Nie	24/107 (22)	5/104 (5)	4,67 [1,85; 11,76]	
	PRB48	SPRINT-1	Nie	25/103 (24)	5/104 (5)	5,05 [2,01; 12,68]	
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	15/103 (15)	5/104 (5)	3,03 [1,14; 8,03]	
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	17/103 (17)	5/104 (5)	3,43 [1,32; 8,96]	
		SPRINT-2	Nie	72/366 (20)	57/363 (16)	1,25 [0,91; 1,72]*	
		P05685	Tak	13/134 (10)	0/67 (0)	13,60 [0,82; 225,35]	
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	75/368 (20)	57/363 (16)	1,30 [0,95; 1,77]*	
Zaburzenia smaku	PRB28	SPRINT-1	Nie	23/107 (21)	9/104 (9)	2,48 [1,21; 5,11]	
	PRB48	SPRINT-1	Nie	33/103 (32)	9/104 (9)	3,70 [1,87; 7,34]	
	PR4/PRB24	SPRINT-1	Nie	27/103 (26)	9/104 (9)	3,03 [1,50; 6,12]	
	PR4/PRB44	SPRINT-1	Nie	28/103 (27)	9/104 (9)	3,14 [1,56; 6,32]	

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia	Badanie	Wcześniejsze leczenie INF	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
				BOC	PR48	
		SPRINT-2	Nie	156/366 (43)	64/363 (18)	2,42 [1,88; 3,11]
		P05685	Tak	52/134 (39)	10/67 (15)	2,60 [1,41; 4,78]
		RESPOND-2	Tak	72/161 (45)	9/80 (11)	3,98 [2,10; 7,53]**
	PR4/PRB24+PR20	SPRINT-2	Nie	137/368 (37)	64/363 (18)	2,11 [1,63; 2,74]
	PR4/PRB32+PR12	RESPOND-2	Tak	69/162 (43)	9/80 (11)	3,79 [1,99; 7,19]

* bez uwzględnienia poważnych zdarzeń niepożądanych

** wynik uzyskany przez analityków Agencji. W analizie wnioskodawcy uzyskano następujące wyniki: dla zdarzenia niepożądanego łysienie (w schemacie leczenia PR4/PRB44) - 2,20 [0,87; 5,55] (dodatkowo oznaczony jako istotny statystycznie); dla zdarzenia niepożądane zaburzenia smaku (w schemacie leczenia PR4/PRB44) - 2,42 [1,88; 3,11].

Uwagi analityków Agencji do podpunktu „zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia”.

W niektórych przypadkach do liczby zdarzeń niepożądanych nie zostały dodane poważne zdarzenia niepożądane (np. w przypadku zdarzenia niepożądanego neutropenia, dla schematu PR4/PRB44 w badaniu SPRINT-2, czy dla zdarzenia niepożądanego anemia, dla schematu leczenia PR4/PRB44 w badaniach SPRINT-2, RESPOND-2). Zauważono również, że podziały poziomu hemoglobiny nie są identyczne we wszystkich włączonych do analizy badaniach w związku z tym, nie odpowiadają całkowicie przyjętym w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy poziomom 8,5-10 g/dl oraz <8,5 g/dl. W badaniu SPRINT-1 jest to zakres <8,5 g/dl i 8,5-10 g/dl, w badaniu RESPOND-2 zakres < 6,5 g/dl, 6-5-8 g/dl i 8-9,5 g/dl, w badaniu SPRINT-2 zakres < 6,5 g/dl i 6,5-8 g/dl, natomiast w badaniu P05685 jest to zakres <6,5 g/dl, 6,5-8 g/dl, 8-9,5 g/dl, 9,5-11 g/dl oraz ≥ 11 g/dl.

3.3.3.2. Kumulacja ilościowa badań włączonych do analizy bezpieczeństwa

Tabela 28. Wyniki metaanaliz przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych, z podziałem na metaanalizy dla populacji osób wcześniej leczonych/nieleczonych interferonami oraz metaanalizy dla obu populacji razem

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI] – wyniki metaanalizy cząstkowej	RR [95% CI] – wyniki metaanalizy pełnej
		BOC	PR48		
Zdarzenia niepożądane ogółem	2 (wcześniej leczenia)	134/134	67/67	1,02 [1,00; 1,05]	1,02 [1,003; 1,03]
		161/161	77/80		
	2 (wcześniej nieleczeni)	102/103	102/104	1,01 [1,00; 1,03]	
		364/366	356/363		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (wcześniej leczenia)	18/134	7/67	1,86 [0,98; 3,51]	1,45 [1,04; 2,03]
		23/161	4/80		
	2 (wcześniej nieleczeni)	6/103	8/104	1,30 [0,87; 1,93]	
		45/366	31/363		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	2 (wcześniej leczenia)	23/134	3/67	4,25 [1,72; 10,50]	1,80 [0,85; 3,81]
		20/161	2/80		
	2 (wcześniej nieleczeni)	9/103	8/104	1,05 [0,77; 1,44]	
		60/366	57/363		
Modyfikacja dawki terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2 (wcześniej leczenia)	53/161	11/80	2,11 [1,45; 3,07]	1,84 [1,36; 2,50]
		58/134	15/67		
	2 (wcześniej nieleczeni)	66/103	30/104	1,71 [1,06; 2,76]	
		129/366	94/363		
Zgon	2 (wcześniej leczenia)	2/134	0/67	2,52 [0,12; 51,73]	0,78 [0,19; 3,13]
		0/161	0/80		
	1 (wcześniej nieleczeni)	2/366	4/363	0,50 [0,09; 2,69]	

Wyniki metaanalizy wnioskodawcy sugerują, iż istotne statystycznie częściej w grupie osób stosujących schemat z boceprewirem (PR4/PRB44) w porównaniu z grupą kontrolną występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem (RR [95% CI] = 1,02 [1,003; 1,03]),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (RR [95% CI] = 1,45 [1,04; 2,03]),
- konieczności modyfikacji dawki terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (RR [95% CI] = 1,84 [1,36; 2,50]),
- konieczności przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w metaanalizie cząstkowej, dokonanej na dwóch badaniach przeprowadzonych na osobach wcześniej leczonych interferonami (RR [95% CI] = 4,25 [1,72; 10,50]).

Wnioskodawca dokonał również kumulacji ilościowej wyników badań dla schematu terapeutycznego PR4/PRB44, dotyczącej występowania zdarzeń niepożądanych z podziałem na zdarzenia. Wykazała ona, że

schematy zawierające boceprewir w sposób istotny statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększały ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR [95% CI] = 1,71 [1,48; 1,98]),
- neutropenii (RR [95% CI] = 1,66 [1,03; 2,65]),
- trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm³ (RR [95% CI] = 2,98 [1,15; 7,76]),
- leukopenii (RR [95% CI] = 2,47 [1,10; 5,58]),
- suchej skóry (RR [95% CI] = 1,32 [1,05; 1,67]),
- duszności (RR [95% CI] = 1,31 [1,05; 1,63]),
- biegunki (RR [95% CI] = 1,39 [1,13; 1,70]),
- zaburzeń smaku (RR [95% CI] = 2,70 [2,19; 3,33]).

Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki w poszczególnych populacjach, na podstawie których wykazano, że w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu WZW typu C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane było z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, podczas gdy wśród pacjentów nieleczonych dotychczas interferonami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących schemat z boceprewirem a grupą kontrolną. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych schematów znajdują się w tabelach: 24, 26, 30, 32 oraz 34 w analizie klinicznej wnioskodawcy.

3.3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – dodatkowe badania

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dokonane na podstawie badań z populacjami specjalnymi tzn. *Pearlman 2014* oraz *Sulkowski 2013*.

Osoby z niskim wyjściowym poziomem HCV RNA, u których zarejestrowano wystąpienie wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (RVR), po 4 tygodniowym okresie wstępnego leczenia PegINF + RBV (*Pearlman 2014*).

Na podstawie wyników badania, nie wykazano istotnych statystycznie wyników, które świadczyłyby o różnicach terapii trójlekowej (BOC + PegINF + RBV) w porównaniu do terapii dwulekowej (PegINF + RBV). Wyniki przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania terapii boceprewirem w porównaniu do terapii podstawowej - dwulekowej (PegINF + RBV)

Punkt końcowy	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
	PR4/PRB24	PR24	
Redukcja leków	16/49 (33)	17/52 (33)	1,00 [0,57; 1,75]
Odstawienie leków	3/49 (6)	4/52 (8)	0,80 [0,19; 3,38]

Osoby z koinfekcją HIV (*Sulkowski 2013*).

Na podstawie wyników badania, nie wykazano istotnych statystycznie wyników, które świadczyłyby o różnicach terapii trójlekowej (BOC + PegINF + RBV) w porównaniu do terapii dwulekowej (PegINF + RBV). Wyniki przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania terapii boceprewirem w porównaniu do terapii podstawowej - dwulekowej (PegINF + RBV)

Punkt końcowy	Liczebność grup n/N (%)		RR [95% CI]
	PR4/PRB44	PR48	
Zdarzenia niepożądane ogółem	63/64 (98)	34/34 (100)	0,99 [0,94; 1,05]
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	11/64 (17)	7/34 (21)	0,83 [0,36; 1,96]
Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	2/64 (3)	1/34 (3)	1,06 [0,10; 11,30]
Przerwanie leczenia z powodu AE	13/64 (20)	3/34 (9)	2,30 [0,70; 7,53]
Zgon	0/64 (0)	0/34 (0)	-

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dokonane na podstawie badania PROVIDE.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 12% (6/52) chorych leczonych boceprewirem. Nie wystąpiły natomiast zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, czy też zgony. Zdarzenia niepożądane były przyczyną modyfikacji leczenia u 25% (13/52) pacjentów oraz przerwania leczenia u 4% (2/52) chorych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania boceprewiru oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 24.11.2014 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania boceprewiru, inne niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Victrelis.

URPL

Nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń względem bezpieczeństwa, dotyczących stosowania boceprewiru.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą możliwych interakcji pomiędzy boceprewirem oraz inhibitorami proteazy HIV (Darunawir, Lopynawir). Badania interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie boceprewiru z wymienionymi inhibitorami proteazy HIV zmniejszają ekspozycję na te leki, co może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności.

W lutym 2013 roku do ulotki produktu leczniczego Victrelis dodano kolejne informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności. Między innymi ostrzeżenie dotyczące pacjentek i partnerek pacjentów w kontekście toksyczności terapii na zarodki i płód. Aby uniknąć zajścia w ciążę, zaleca się używanie co najmniej dwóch form antykoncepcji, w tym doustnej. We wrześniu 2013 roku Charakterystykę Produktu Leczniczego Victrelis boceprewiru uzupełniono o informacje dotyczące możliwych interakcji boceprewiru z takimi lekami jak raltegrawir, rypiwiryna i sirolimus. Jednoczesne stosowanie każdego z tych związków wraz z boceprewirem może powodować obniżenie efektu terapeutycznego boceprewiru. W styczniu 2014 roku pojawiła się w ulotce informacja o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze i priapizm, będących efektem równoczesnego stosowania boceprewiru wraz z alfuzosyną, doksazosyną, sylodosyną lub tamsulosyną. Powyższe informacje zostały również dopisane w Poradniku Przyjmowania Leku.

Ze względu na zgłaszanie przez pacjentów takich zdarzeń jak agranulocytoza, pancytopenia i trombocytopenia oraz zapalenie płuc i sepsa, należy informować chorych o ryzyku wystąpienia wspomnianych zdarzeń i zalecać pełne badanie krwi. W lipcu 2014 roku dokonano wpisu w Poradniku Przyjmowania Leku o konieczności poinformowania lekarza prowadzącego o ewentualnej niewydolności wątroby pacjenta. Ponadto wymagane jest wykonywanie badań hepatologicznych, biochemicznych (włączając badania czynności wątroby) oraz testów ciążowych zarówno przed, w trakcie jak i po zakończeniu terapii boceprewirem z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo informacje na temat informacji udostępnionych przez FDA:

- dodanie do najczęściej występujących działań niepożądanych sepsy oraz zapalenia płuc,
- informacja o lekach przeciwwskazanych do stosowania razem z boceprewirem, tj. doksazosyna, tamsulosyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfamycyna, Drospirenone (środek antykoncepcyjny), Revatio (sildenafil) /Adcirca (tadalafil) (gdy stosowane w leczeniu nadciśnienia płucnego) oraz produktu ziołowego St. John's Wort (*hypericum perforatum*).

Źródła: FDA 2014(1), FDA 2014(2), FDA 2014(3), FDA 2014(4), FDA 2012(1), FDA 2012(2)

EMA

W sierpniu 2014 roku pojawiła się aktualizacja dotycząca pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. W związku z tym, że jest to grupa bardziej narażona na cierpienie z powodu poważniejszych komplikacji, zostały zidentyfikowane czynniki, takie jak niska liczba płytek i hypoalbuminemia, które pozwalają je przewidzieć. Co więcej, te same czynniki pozwalają zaprognozować ryzyko powstania ciężkich infekcji czy też sepsy i związanych z nimi zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto dodano do ChPL przeciwwskazania dotyczące jednoczesnego stosowania boceprewiru i tamsulozyny lub doksazosyny.

Źródło: EMA 2014(1), EMA 2014(2)

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 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeszukując bazy MEDLINE, CEAR (*Cost-effectiveness Analysis Registry*), CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), ISPOR *Outcomes Research Digest* oraz NICE, w wyniku czego odnaleziono 18 analiz ekonomicznych w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii trójlekowej uwzględniającej boceprewir z terapią dwulekową. Data ostatniego wyszukiwania to 25 i 30 lipca 2014 r.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 02.12.2014 r. odnaleziono 11 publikacji opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy bądź niewłączonych przez wnioskodawcę, jednakże tylko do 4 udało uzyskać się pełen dostęp. Po analizie pełnych tekstów postanowiono włączyć 1 odnalezioną publikację do analizy weryfikacyjnej Agencji (*Petta 2014*). Ze względu na obszerność zaprezentowanych wyników w analizie wnioskodawcy, w ramach niniejszej analizy uwzględniono publikację odnalezioną przez Agencję oraz publikacje odnalezione przez wnioskodawcę, gdzie zaprezentowano wyniki dla populacji zbliżonych do wnioskowanej (*Cortesi 2014* i *NICE 2012*). Pozostałe publikacje dostępne są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Z opublikowanych analiz wynika, że dodanie boceprewiru do standardowej terapii pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny, terapia ta jest jednak droższa (nie dla wszystkich schematów i subpopulacji jest kosztowo-efektywna).

Szczegółowe wyniki i wnioski autorów analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><i>Petta 2014</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy analizy zadeklarowali powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi Gilead, Janssen, Roche i Merck-Sharp & Dohme</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włochy, ▪ perspektywa płatnika publicznego (<i>Italian National Health Service</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BOC + Peg-INF alfa + RBV ▪ Peg-INF alfa + RBV 	<p>Analiza efektywności kosztów wśród osób wcześniej nieleczonych.</p>	<p>W grupie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F3 odpowiadającej na terapię IFN boceprewir był efektywny kosztowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupie osób z niskim mianem wirusa (ICER wahał się od 17 192 €/LYG do 20 604 €/LYG; z wyjątkiem osób otyłych z genotypem 1a, gdzie ICER=26 661 €/LYG), ▪ w podgrupie osób z wysokim mianem wirusa (ICER wahał się od 14 186 €/LYG do 23 454 €/LYG; z wyjątkiem osób otyłych z genotypem 1b, gdzie ICER= 30 307 €/LYG), ▪ w podgrupie osób otyłych z wysokim mianem wirusa i genotypem 1a (BOC dominował nad terapią podstawową). <p>W grupie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F3 nieodpowiadającej na terapię IFN boceprewir był efektywny kosztowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupie osób z niskim mianem wirusa (ICER od 4045 €/LYG do 9298 €/LYG), ▪ w podgrupie nieotyłych osób z wysokim mianem wirusa (ICER od 12167 €/LYG do 3454 €/LYG). BOC nie był efektywny kosztowo w podgrupie osób otyłych z wysokim mianem wirusa. <p>W grupie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F4 odpowiadającej na terapię IFN boceprewir był efektywny kosztowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupie osób z niskim mianem wirusa (ICER od 9433 €/LYG do 1176 €/LYG) niezależnie od genotypu wirusa, ▪ w podgrupie nieotyłych osób z wysokim mianem wirusa i genotypem 1b (ICER=15280 €/LYG). BOC nie był efektywny kosztowo w podgrupie otyłych osób z wysokim mianem wirusa i genotypem 1b, ▪ w podgrupie nieotyłych osób z wysokim mianem wirusa i genotypem 1a i otyłych osób z wysokim mianem wirusa i genotypem 1a. <p>W grupie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F4 nieodpowiadającej na terapię IFN boceprewir był efektywny kosztowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupie osób z niskim mianem wirusa i genotypem 1b (ICER od 6533 €/LYG do 3149 €/LYG), ▪ w podgrupie nieotyłych osób z niskim mianem wirusa i genotypem 1a (ICER=11489 €/LYG). BOC nie był efektywny kosztowo u osób z wysokim mianem wirusa (ICER= 40309 €/LYG), niezależnie od genotypu wirusa, ▪ u otyłych osób z niskim mianem wirusa i genotypem 1a (ICER=26573 €/LYG).
<p><i>Cortesi 2014</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak wsparcia finansowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włochy, USA ▪ perspektywa płatnika publicznego (<i>Italian National Health Service</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BOC albo TVR + Peg-INF alfa + RBV (terapia uzależniona od typu IL28B, terapia trójlekowa bazująca na TVR i uzależniona od szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, terapia trójlekowa bazująca na BOC) 	<p>Analiza kosztów użyteczności wśród osób wcześniej nieleczonych.</p> <p>Oceniano pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w stanach zwłóknienia F1-F4 i tych, którzy przeszli z F0 do F1 ▪ tylko w stanach F2-F4 i tych, którzy przeszli z F0 i F1 do F2 ▪ tylko w stanach F3-F4 i tych, którzy przeszli z F0, 	<p>Strategie terapeutyczne u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F1-F4 i F2-F4 są bardziej efektywne niż u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4, ale droższe. Współczynnik ICUR dla strategii terapeutycznych u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F1-F4 i F2-F4 w porównaniu do strategii u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 wyniósł: 5 132 €/QALY i 3 798 €/QALY.</p> <p>Strategia terapeutyczna u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F1-F4 była bardziej kosztowo-efektywna niż strategia u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F2-F4 (ICUR odpowiednio 11 089 €/QALY i 13 904 €/QALY).</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>NICE 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nd</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wielka Brytania ▪ perspektywa Narodowego Systemu Zdrowia, płatnika i społeczna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BOC+PegINF alfa+RBV ▪ PegINF alfa+RBV 	<p>F1 i F2 do F3</p> <p><i>Technology Appraisal</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U osób wcześniej nieleczonych dla porównania terapii BOC+PegINF alfa+RBV z PegINF alfa+RBV ICUR wyniósł: <ul style="list-style-type: none"> ○ 11 601 £/QALY dla populacji F0-F4; ○ 10 565 £/QALY dla pacjentów bez marskości wątroby (F0-F3); ○ 8 880 £/QALY dla pacjentów RGT (ang. <i>response-guided therapy</i>); ○ 246 958 £/QALY dla pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (F4). ▪ U osób wcześniej leczonych dla porównania terapii BOC+PegINF alfa+RBV z PegINF alfa+RBV ICUR wyniósł: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 909 £/QALY dla populacji F0-F4; ○ 3 327 £/QALY dla pacjentów bez marskości wątroby (F0-F3); ○ 817 £/QALY z wyrównaną marskością wątroby (F4); ○ 4 817 £/QALY dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN α i RBV, w poszerzonej w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (*hepatitis C virus*) o genotypie 1.”

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Porównano terapię trójlekową zawierającą boceprewir (BOC + PegIFN α + RBV) oraz terapię dwulekową (PegIFN α + RBV). Oceny opłacalności u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i wcześniej nieleczonych dokonano na podstawie projektu programu lekowego i Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis, zaś oceny opłacalności u pacjentów z brakiem odpowiedzi wirusologicznej dokonano dla schematów terapeutycznych stosowanych w badaniach RCT SPRINT-2 i RESPOND-2. Schematy te różnią się od schematów rejestracyjnych boceprewiru w zakresie częstości pomiarów wirēmii HCV oraz czasu trwania leczenia poszczególnymi substancjami.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Ze względu na brak danych kosztowych dotyczących udziału pacjentów w kosztach leczenia, określono szacunkowo wydatki ponoszone na leczenie z perspektywy płatnika publicznego, testując różne poziomy udziałów pacjenta w całościowym koszcie.

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu, argumentując to następująco: „Przewlekłe WZW-C jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, która prowadzi do zagrażających życiu powikłań, takich jak niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy, których leczenie jest wysoce kosztowne”.

Dyskontowanie

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

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

Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty monitorowania leczenia przeciwwirusowego,
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia,
- koszty działań niepożądanych (w ramach jednej z jednokierunkowych analiz wrażliwości).

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markova dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel.

Model składa się z dwóch części: w pierwszej symulowane jest leczenie przeciwwirusowe na podstawie danych z RCT (SPRINT-2 i RESPOND-2) w cyklach tygodniowych. Po zakończeniu leczenia w wyniku: przerwania terapii (zgodnie z zasadami przerwania leczenia określonymi w strategii leczenia oraz z powodu innych przyczyn medycznych, takich jak zdarzenia niepożądane), uzyskania podtrzymanej odpowiedzi wirusologicznej bądź zakończenia terapii bez uzyskania SVR, kohorta pacjentów przechodzi do drugiej części modelu, w której symulowane są powikłania przewlekłego WZW-C. Rozkład kohorty w drugiej części określony jest przez odsetki pacjentów uzyskujących SVR lub nieuzyskujących SVR.

Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

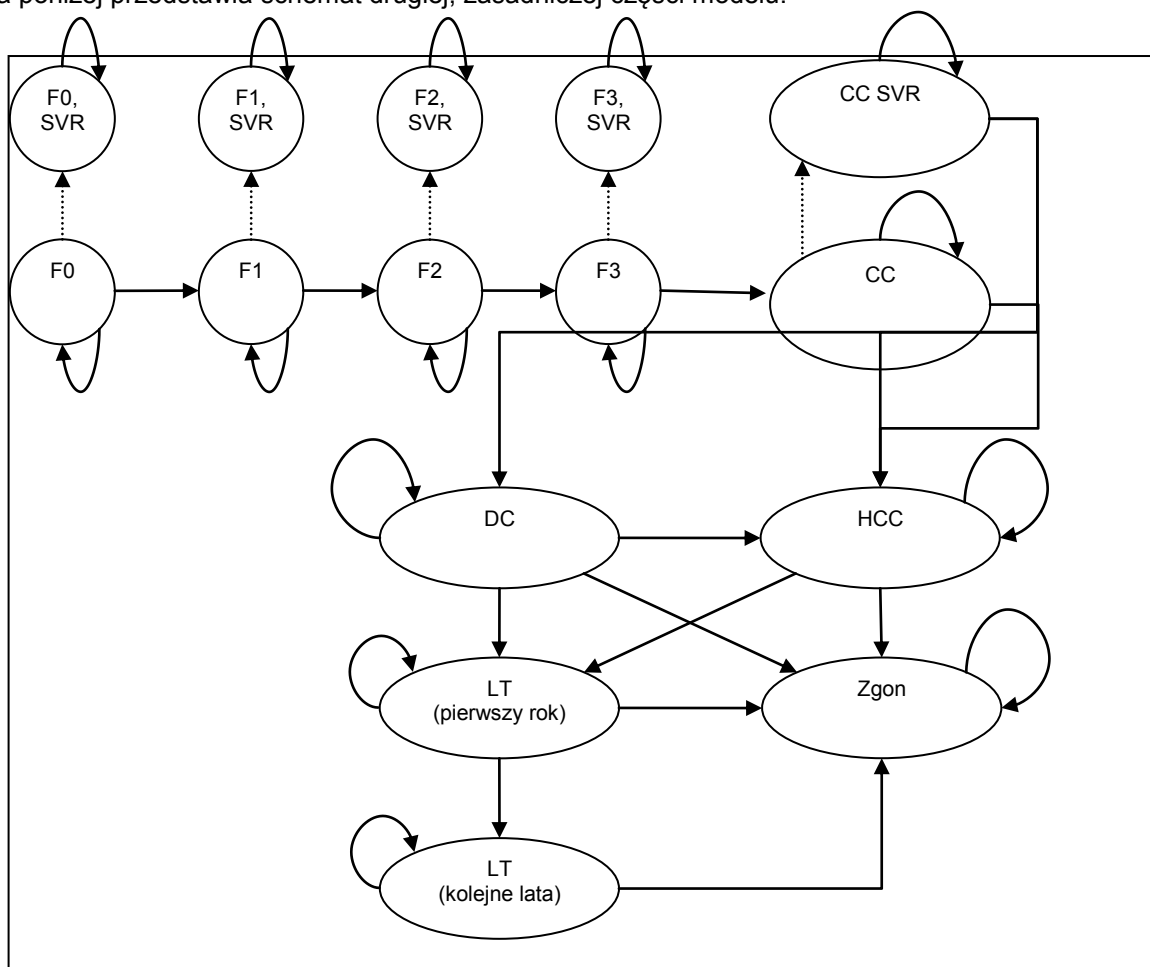
W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- przewlekłe WZW-C, brak zwłóknienia wątroby (F0 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 1 (F1 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 2 (F2 w skali METAVIR),

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 3 (F3 w skali METAVIR),
- wyrównana marskość wątroby (CC lub F4 w skali METAVIR),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, pierwszy rok),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, kolejne lata),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT, pierwszy rok od zabiegu),
- przeszczep wątroby (LT, kolejne lata po zabiegu),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F0 (F0 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F1 (F1 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F2 (F2 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F3 (F3 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna po CC (CC SVR),
- zgon.

Rycina poniżej przedstawia schemat drugiej, zasadniczej części modelu.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

Źródłem danych dotyczących wielkości efektu klinicznego były 2 RCT włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy (*SPRINT-2* i *RESPOND-2*), źródłem danych dotyczących użyteczności był przegląd systematyczny badań, a źródłem danych kosztowych – dane dostarczone przez wnioskodawcę wykonawcy analiz, obliczenia wykonawcy analiz, projekt programu lekowego, katalog substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapię oraz odnalezione badania (kliniczne i kosztowe).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów obciążonych największą niepewnością (stopy dyskontowe, koszty, użyteczności stanów zdrowia, odsetek mężczyzn w kohorcie początkowej, średni wiek kohorty początkowej).

Wnioskodawca przedstawił informację, że pierwotny model został poddany walidacji, która polegała na:

- konsultacji struktury i założeń modelu z ekspertami klinicznymi,

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

- walidacji zewnętrznej (porównanie wyników modelu z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonów z powodu chorób wątroby),
- walidacji konwergencji (porównanie pierwotnego modelu z innymi opublikowanymi modelami i analizami ekonomicznymi oraz porównanie dostosowanego do warunków polskich modelu z wynikami opublikowanych analiz ekonomicznych).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość					Źródło
Charakterystyka początkowa polskich pacjentów						
płeć	62% M 38% K					Średnia z badań Adamek 2007, Berak 2006, Horban 2006, Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008, Łapiński 2009, Mach 2011
wiek/lat	42					Średnia z badań Adamek 2007, Berak 2006, Horban 2006, Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008, Mach 2011
masa ciała/kg	75 (SD=14)					Średnia z badań Berak 2007, Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008
Stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera	0	1	2	3	4	Średnia z badań Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	19%	81%	0%	0%	0%	
Pacjenci nie leczeni	0%	0%	63,7%	26,4%	9,9%	
Roczne prawdopodobieństwa progresji choroby						
F0 -> F1	0,117 (SE=0,007)					Thein 2008
F1 -> F2	0,085 (SE=0,005)					
F2 -> F3	0,120 (SE=0,006)					
F3 -> CC (F4)	0,116 (SE=0,006)					
CC -> DC	0,043 (SE=0,006)					Średnia z badań Bruno 2009, Fattovich 1997, Hu 1999, Serfaty 1998, Toshikuni 2009
CC -> HCC	0,034 (SE=0,004)					Średnia z badań Benvegna 2004, Bruno 2009, Degos 2000, Fattovich 2002, Gramenzi 2001, Hu 1999, Mazela 1996, Okanoue 1999, Sangiovanni 2006, Serfaty 1998, Shiratori 2005, Toshikuni 2009
DC -> HCC	0,068 (SE=0,009)					Planas 2004
DC -> LT	0,022 (SE=0,004)					Siebert 2003
HCC -> LT	0,022 (SE=0,004)					zał. na podst. Siebert 2003
SVRCC -> HCC	0,011 (SE=0,005)					obl. na podst. Ng 2011
SVRCC -> DC	0,015 (SE=0,014)					
Roczna śmiertelność						
z powodu DC	pierwszy rok: 0,182 (SE=0,027) kolejne lata: 0,112 (SE=0,014)					Planas 2004
z powodu HCC	0,421					El-Serag 2011
po LT	pierwszy rok: 0,170 kolejne lata: 0,0899					Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby 2011
Użyteczność stanów zdrowia						
SVR	0,82					Wright 2006
F0, F1 (łagodne przewlekłe WZW C)	0,77					
F2-F3 (umiarkowane przewlekłe WZW C)	0,66					
CC	0,55					
DC	0,45					
HCC	0,45					

Parametr	Wartość	Źródło
LT	0,67	
mnożn k dla populacji	0,93	Golicki 2010
mnożn k PegINFα+RBV	0,90	Siebert 2003
mnożn k dla anemii	0,79	Del Rio 2006
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)		
F0, F1	262	obl. na podst. Simon 2006
F2, F3	393	
F4 (CC)	2535	Orlewska 2003
DC	pierwszy rok: 50 481 kolejne lata: 33 701	
HCC	pierwszy rok: 52 205 kolejne lata: 52 205	
LT	pierwszy rok: 265 268 kolejne lata: 44 387	
Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł)		
Koszt tygodnia leczenia boceprewirem bez RSS (z RSS)		wnioskodawca
Koszt tygodnia leczenia PegINFα+RBV	702	obl. wnioskodawcy
Koszt tygodnia monitorowania	69	Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych III fazy, nie przeprowadzono modelowania w oparciu o inne badania randomizowane zidentyfikowane w analizie efektywności klinicznej”.
- „Ze względu na dostępność danych, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego wyznaczono zakładając pewien stopień współudziału pacjenta w koszcie leczenia powikłań (zarówno leki jak i monitorowanie terapii w całości pokrywa płatnik publiczny). Testowano scenariusz od 10% do 50% współpłacenia”.
- „Nie uwzględniono możliwości wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego po niepowodzeniu porównywanych interwencji. Biorąc pod uwagę skuteczność porównywanych opcji, nieuwzględnienie kolejnych linii przyczynia się najprawdopodobniej do przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora, co przekłada się na zmniejszone wartości współczynników ICUR”.
- „Charakterystyki początkowe kohorty pacjentów ustalono w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w populacji polskiej. Ze względu jednak na niewielką liczbę ośrodków, w których przeprowadzono publikowane analizy wśród chorych na WZW typu C istnieje możliwość częściowego dublowania się włączonych pacjentów. Opublikowane opisy badań uniemożliwiały zweryfikowanie tego parametru. Należy jednak pamiętać, że może on obniżać wiarygodność oszacowań (niemniej charakterystyki w poszczególnych badaniach były zbliżone, wobec czego niepewność jest niewielka)”.
- „Koszty związane ze stanami zdrowia uzyskano z polskich analiz opublikowanych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do oczekiwanej wartości bieżącej za pomocą wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, jednak nie uwzględniono potencjalnego wpływu zmian systemowych, jakie wystąpiły w ostatnich latach – m.in. wprowadzenia systemu Jednorodnych Grup Pacjentów. W analizach wrażliwości wykazano ponadto, że proporcjonalne zmiany w zakresie uwzględnionych kosztów nie zmieniają wnioskowania o opłacalności terapii trójlekowej z boceprewirem”.
- „W analizie podstawowej założono, że pacjenci, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem ich stanu zdrowia. Założenie to nie wpływa na jakościowe wyniki analizy, co przetestowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości”.
- „Populacja docelowa obejmuje m. in. pacjentów, którzy nie mieli odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegINFα+RBV. Skuteczność terapii trójlekowej z BOC dla tej grupy pacjentów oceniono w badaniu jednoramiennym PROVIDE, jednak na jego podstawie nie można było przeprowadzić analizy ekonomicznej (brak grupy kontrolnej). Wobec tego w analizie przybliżono wyniki dla tej subpopulacji wykorzystując parametry dotyczące efektywności z badania RESPOND-2 dla pacjentów stosujących przez 4 tygodnie terapię dwulekową, a następnie przez 44 tygodnie terapię trójlekową z BOC, co odpowiada schematowi zalecanemu u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. 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	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz komentarz w podrozdz. 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz komentarz w podrozdz. 4.4. 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	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Ze względu na brak danych kosztowych dotyczących udziału pacjentów w kosztach leczenia, określono szacunkowo wydatki ponoszone na leczenie z perspektywy płatnika publicznego, testując różne poziomy udziałów pacjenta w całkowitym koszcie.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywności (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/?	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem boceprewiru (z wyjątkiem leczenia anemii erytropoetyną w analizie wrażliwości).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Patrz komentarz w podrozdz. 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Patrz komentarz w podrozdz. 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

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

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)
 „?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Większość poniżej wymienionych uwag analityków Agencji jest tożsama z przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej produktu leczniczego Victrelis, nr AOTM-RK-4351-2/2012.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany – jest to model dostosowany do polskich warunków. Jego ogólna struktura została oceniona pozytywnie przez inne agencje HTA (m.in. NICE, PBAC). Analitycy Agencji dokonali weryfikacji modelu, sprawdzając znaczną część komórek w modelu elektronicznym w zakresie wpisanych formuł i poprawności przyjętych równań. Ponadto:

- sprawdzono zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym,
- sprawdzono zgodność wyników zaprezentowanych w papierowej wersji analizy ekonomicznej wnioskodawcy z wynikami uzyskanymi w elektronicznej wersji modelu.

Dobór danych wejściowych nie budzi zastrzeżeń, z wyjątkiem wartości użyteczności stanu SVR. Wnioskodawca przyjął wartość 0,82 jako użyteczność SVR, bez względu na wcześniejszy stopień zaawansowania choroby. W analizie ekonomicznej uzasadnia, że w publikacji podano „0,82 dla SVR po łagodnym przewlekłym WZW-C, 0,72 dla SVR po umiarkowanym przewlekłym WZW-C; przyjęto 0,82 ze względu na konserwatywność takiego założenia”. Założenie przyjęte przez wnioskodawcę działa bardzo na korzyść ocenianej interwencji – przyjęcie współczynnika 0,72 dla SVR stanów F2-F3 a nawet F4 (co też jest działaniem na korzyść interwencji, gdyż użyteczność ta może być jeszcze niższa) wpływa na wzrost wartości współczynnika ICUR.

Wątpliwości analityków Agencji budzi metodyka obliczeń wartości użyteczności polegająca na pomnożeniu wartości użyteczności uzyskanych w badaniach wykonanych za granicą przez wartość użyteczności dla populacji generalnej w Polsce (*Golicki 2010*), wartość użyteczności dla anemii (*Del Rio 2006*) i wartość użyteczności dla PegINF α +RBV (*Siebert 2003*). Niemniej jednak należy zauważyć, iż przyjęcie założenia o wykorzystaniu odnośnych mnożników przez wnioskodawcę wpływa na niekorzyść interwencji, tj. powoduje uzyskanie wyższej wartości współczynnika ICUR.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uzasadnił wybór i zakres zmienianych parametrów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W scenariuszach 6a, 6b i 6c analizy wrażliwości (dotyczących odpowiednio zmiany średniego wieku kohorty początkowej na 35, 45 i 55 lat) wyniki uzyskane w elektronicznej wersji modelu różnią się od wyników podanych w papierowej wersji analizy.

Ponadto, przekazana elektroniczna wersja modelu nie umożliwia przeprowadzenia jednokierunkowej analizy wrażliwości dla scenariusza 7a i 7b, tj. scenariuszy uwzględniających koszt rybawiryny (wnioskodawca zaprezentował takie wyniki w papierowej wersji analizy). Jednakże analizując wyniki podane w papierowej wersji analizy ekonomicznej, stwierdzono iż uwzględnienie kosztu stosowania rybawiryny w niewielkim stopniu wpływa na wzrost współczynnika ICUR i nie zmienia wniosku.

Dodatkowo, ze względu na szacunkowe przedstawienie wyników analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, jako różnych poziomów udziału pacjenta w kosztach przebywania w odpowiednich stanach zdrowia, nie można było powtórzyć w modelu ww. obliczeń z perspektywy NFZ, jednakże można je było powtórzyć wykonując dodatkowe obliczenia.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia przedstawionego modelu:

- Nie uwzględniono możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV pacjentów, którzy uzyskali SVR. Ponadto przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci po przeszczepie wątroby nie będą powtórnie rozpoczęli terapii przeciwwirusowej.
- Należy zauważyć, że populacja z badań RESPOND-2 i SPRINT-2 różniła się od populacji polskiej, przynajmniej w zakresie stopnia zwióknienia wątroby (polska populacja charakteryzuje się wyższym odsetkiem bardziej zaawansowanych postaci choroby). Przy czym należy zaznaczyć, że były to najlepsze dostępne dane.
- Z badania RESPOND-2 wykluczano pacjentów wcześniej leczonych po całkowitym niepowodzeniu poprzedniej terapii (tzw. *null-responders*) – nie było zatem możliwości oceny opłacalności stosowania boceprewiru w tej grupie (a grupę tą uwzględnia oceniany projekt programu lekowego).
- W modelu uwzględniono jedynie koszty leczenia anemii w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, pomijając inne możliwe działania niepożądane.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Reasumując, w analizie ekonomicznej wnioskodawca podjął próbę oszacowania wyników dla populacji zbliżonej z populacją proponowanego programu lekowego, wykonał zarówno deterministyczną, jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością z powodu braku RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania BOC+SOC z SOC w dożywotnym horyzoncie czasowym

Populacja	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	
	SOC	BOC + SOC
Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	8,16	10,49
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	11,80	13,05
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	11,69	13,04

Tabela 35. Zestawienie kosztów dla porównania BOC+SOC z SOC w dożywotnym horyzoncie czasowym bez RSS (z RSS)

Populacja	Kategoria kosztów	Interwencja	Komparator	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania	1 908,54 zł	845,75 zł	
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia*	1*	36 716,01 zł	60 302,23 zł
		2*	32 636,46 zł	53 601,98 zł
		3*	28 556,90 zł	46 901,73 zł
		4*	24 477,34 zł	40 201,49 zł
		5*	20 397,79 zł	33 501,24 zł
	Koszty łączne*	1*		
		2*		
		3*		
		4*		
		5*		
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania	2 526,30 zł	1 586,15 zł	
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia*	1*	8 685,92 zł	19 243,74 zł
		2*	7 720,81 zł	17 105,55 zł
		3*	6 755,71 zł	14 967,35 zł
		4*	5 790,61 zł	12 829,16 zł
		5*	4 825,51 zł	10 690,98 zł
	Koszty łączne*	1*		
		2*		
3*				
4*				

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Populacja	Kategoria kosztów		Interwencja	Komparator
		5*		
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania		2 544,66 zł	1 526,35 zł
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia*	1*	8 745,11 zł	20 176,67 zł
		2*	7 773,43 zł	17 934,82 zł
		3*	6 801,75 zł	15 692,96 zł
		4*	5 830,07 zł	13 451,11 zł
		5*	4 858,40 zł	11 209,26 zł
	Koszty łączne*	1*		
		2*		
3*				
4*				
5*				
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania		1 908,54 zł	845,75 zł
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia		40 795,57 zł	67 002,48 zł
	Koszty łączne			
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania		2 526,30 zł	1 586,15 zł
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia		9 651,01 zł	21 381,95 zł
	Koszty łączne			39 097,64 zł
Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	SOC			
	BOC			
	Koszty monitorowania		2 544,66 zł	1 526,35 zł
	Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia		9 716,79 zł	23 944,88 zł
	Koszty łączne			

* Koszty przebywania w poszczególnych stanach zdrowia przedstawiano w analizie ekonomicznej wnioskodawcy szacunkowo przy założeniu: wariant 1: 10% udział pacjenta w kosztach; wariant 2: 20% udział; wariant 3: 30% udział; wariant 4: 40% udział; wariant 5: 50% udział.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS (z RSS)

Populacja	Parametr	vs SOC	
Populacja chorych <u>wcześnie nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	Różnica wyników zdrowotnych (QALY)	2,33	
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera		1,25	
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera		1,35	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Populacja	Udział pacjenta w kosztach*	Różnica kosztów	ICUR
Populacja chorych <u>wcześnie nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	10%		17 906,05 zł/QALY (16 089,71 zł/QALY)
	20%		19 030,78 zł/QALY (17 214,45 zł/QALY)
	30%		20 155,52 zł/QALY (18 339,18 zł/QALY)
	40%		21 280,25 zł/QALY (19 463,92 zł/QALY)
	50%		22 404,99 zł/QALY (20 588,65 zł/QALY)
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	10%		58 445,91 zł/QALY (53 813,49 zł/QALY)
	20%		59 386,66 zł/QALY (54 754,25 zł/QALY)
	30%		60 327,42 zł/QALY (55 695,01 zł/QALY)
	40%		61 268,18 zł/QALY (56 635,77 zł/QALY)
	50%		62 208,94 zł/QALY (57 576,53 zł/QALY)
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	10%		71 283,50 zł/QALY (65 634,61 zł/QALY)
	20%		72 223,50 zł/QALY (66 574,61 zł/QALY)
	30%		73 163,51 zł/QALY (67 514,62 zł/QALY)
	40%		74 103,52 zł/QALY (68 454,63 zł/QALY)
	50%		75 043,52 zł/QALY (69 394,64 zł/QALY)
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Populacja	Różnica kosztów		ICUR
Populacja chorych <u>wcześnie nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T			16 781,32 zł/QALY (14 964,98 zł/QALY)
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera			57 505,15 zł/QALY (52 872,74 zł/QALY)
Populacja chorych <u>wcześnie leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera			70 343,49 zł/QALY (64 694,60 zł/QALY)

* Różnicę kosztów przedstawiano w analizie ekonomicznej wnioskodawcy szacunkowo przy założeniu: wariant 1: 10% udział pacjenta w kosztach; wariant 2: 20% udział; wariant 3: 30% udział; wariant 4: 40% udział; wariant 5: 50% udział.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu BOC + PegIFN α + RBV w porównaniu z terapią PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny:

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T o 2,33 lat życia skorygowanych o jakość (ang. QALY – *quality adjusted life years*),
- w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera o 1,25 QALY,
- w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera o 1,35 QALY.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Stosowanie schematu BOC + PegIFN α + RBV zamiast terapii PegIFN α + RBV wiąże się jednakże z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

W perspektywie płatnika, w zależności od szacowanych udziałów pacjenta w kosztach przebywania w poszczególnych stanach zdrowia (od 10% do 50%) wzrost kosztów wynikających z zastąpienia dotychczas stosowanej terapii PegIFN α + RBV terapią BOC + PegIFN α + RBV wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych wydatków w wysokości:

- [redacted] w populacji chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, w związku z czym wartość współczynników ICUR wyniosła od 17 906,05 zł/QALY (z RSS: 16 089,71 zł/QALY) do 22 404,99 zł/QALY (z RSS: 20 588,65 zł/QALY),
- [redacted] w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynników ICUR wyniosła od 58 445,91 zł/QALY (z RSS: 53 813,49 zł/QALY) do 62 208,94 zł/QALY (z RSS: 57 576,53 zł/QALY),
- [redacted] w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynników ICUR wyniosła od 71 283,50 zł/QALY (z RSS: 65 634,61 zł/QALY) do 75 043,52 zł/QALY (z RSS: 69 394,64 zł/QALY).

W perspektywie wspólnej wzrost kosztów wynikających z zastąpienia dotychczas stosowanej terapii PegIFN α + RBV terapią BOC + PegIFN α + RBV wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych wydatków w wysokości:

- [redacted] w populacji chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła 16 781,32 zł/QALY (z RSS: 14 964,98 zł/QALY),
- [redacted] w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła 57 505,15 zł/QALY (z RSS: 52 872,74 zł/QALY),
- [redacted] w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła 70 343,49 zł/QALY (z RSS: 64 694,60 zł/QALY).

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują zatem, że wnioskowana interwencja jest opłacalna kosztowo (tj. ICUR <3x PKB *per capita*) w obu perspektywach, niezależnie od populacji w jakiej przeprowadzono odnośne oszacowania.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy progowej przedstawiono jedynie dla wariantu bez RSS, gdyż ze względu na konstrukcję instrumentu podziału ryzyka, nie jest możliwe oszacowanie progowej ceny zbytu netto dla wariantu z RSS.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Perspektywa	Populacja	Progowa CZN bez RSS		
		Próg opłacalności 111 381 zł	Próg opłacalności 119 577 zł	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	10%*	52 433,44 zł##	56 125,11 zł##
		20%*	51 926,83 zł##	55 618,50 zł##
		30%*	51 420,22 zł##	55 111,90 zł##
		40%*	50 913,62 zł##	54 605,29 zł##
		50%*	50 407,01 zł##	54 098,68 zł##
	Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	10%*	19 678,87 zł##	21 126,34 zł##
		20%*	19 512,72 zł##	20 960,20 zł##
		30%*	19 346,58 zł##	20 794,05 zł##
		40%*	19 180,43 zł##	20 627,91 zł##
		50%*	19 014,29 zł##	20 461,76 zł##
	Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	10%*	16 137,37 zł##	17 324,39 zł##
		20%*	16 001,23 zł##	17 188,25 zł##
		30%*	15 865,09 zł##	17 052,11 zł##
		40%*	15 728,95 zł##	16 915,97 zł##
		50%*	15 592,81 zł##	16 779,83 zł##

Perspektywa	Populacja	Progowa CZN bez RSS	
		Próg opłacalności 111 381 zł	Próg opłacalności 119 577 zł
Perspektywa wspólna	Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	52 940,11 zł	56 631,79 zł
	Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	19 845,04 zł	21 292,52 zł
	Populacja chorych <u>wcześniej leczonych</u> bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	16 273,54 zł	17 460,55 zł

*Analizę progową przedstawiano w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przy założeniu: wariant 1: 10% udział pacjenta w kosztach; wariant 2: 20% udział; wariant 3: 30% udział; wariant 4: 40% udział; wariant 5: 50% udział

#Obliczenia analityków Agencji;

!: Wynik podano zgodnie z kalkulatorem ceny progowej dostarczonym przez wnioskodawcę (wynik uzyskany w kalkulatorze ceny progowej różni się nieznacznie od wyniku zaprezentowanego w papierowej wersji analizy).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku) cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 15 592,81 zł do 52 433,44 zł w wariantach bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku) cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie wspólnej wyniosła od 16 273,54 zł do 52 940,11 zł w wariantach bez RSS.

W związku z publikacją w Monitorze Polskim w dniu 5 listopada 2014 r. Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. Z 2014 R., poz. 1047), zmienił się próg opłacalności kosztowej na 119 577 zł. W związku z powyższym przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 16 779,83 zł do 56 125,11 zł w wariantach bez RSS. Z kolei przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie wspólnej wyniosła od 17 460,55 zł do 56 631,79 zł w wariantach bez RSS.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowano tabelaryczne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej dla parametrów, których zmiana w obu wariantach (bez i z RSS) powoduje zmianę współczynnika ICUR o $\geq 30\%$ w stosunku do scenariusza podstawowego. W poniższej tabeli wskazano ceny progowej jedynie dla wariantu bez RSS, gdyż ze względu na konstrukcję instrumentu podziału ryzyka, nie jest możliwe oszacowanie progowej ceny zbytu netto dla wariantu z RSS.

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej – parametry, których zmiana powoduje zmianę współczynnika ICUR o $\geq 30\%$

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Wartość w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] względem progu 111 381 zł
Populacja chorych <u>wcześniej nieleczonych</u> o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	22 617,35 zł/QALY (20 169,35 zł/QALY)	134,78%	39 994,90 zł
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	dominuje	dominuje	125 783,98 zł
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	7 222,64 zł/QALY (6 440,89 zł/QALY)	43,04%	119 335,00 zł
		Koszty stanów zdrowia z badania <i>Simons 2006</i>	9 072,63 zł/QALY (7 256,30 zł/QALY)	54,06 % (48,49%)	56 412,29 zł
		Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>Chong 2003</i>	23 462,65 zł/QALY (20 923,16 zł/QALY)	139,81%	38 653,83 zł
	Użyteczności stanów zdrowia	Maksymalna użyteczność SVR	11 043,39 zł/QALY (9 848,10 zł/QALY)	65,81%	79 006,80 zł
		Minimalna użyteczność SVR	23 591,00 zł/QALY (21 037,61 zł/QALY)	140,58%	38 458,62 zł

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Wartość w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie] względem proggu 111 381 zł
Populacja chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	80 546,98 zł/QALY (74 058,39 zł/QALY)	140,07%	14 217,87 zł
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	13 153,79 zł/QALY (11 303,89 zł/QALY)	22,87% (21,38%)	53 771,25 zł
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	22 549,41 zł/QALY (20 732,91 zł/QALY)	39,21%	50 338,38 zł
	Użyteczności stanów zdrowia z badania Chong 2003		80 144,22 zł/QALY (73 688,09 zł/QALY)	139,37%	14 288,45 zł
	Użyteczności stanów zdrowia	Maksymalna użyteczność SVR	29 129,57 zł/QALY (26 782,99 zł/QALY)	50,66%	39 006,67 zł
		Minimalna użyteczność SVR	125 331,50 zł/QALY (115 235,24 zł/QALY)	217,95%	9 199,68 zł
Populacja chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	98 528,09 zł/QALY (90 615,86 zł/QALY)	140,07%	11 659,11 zł
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	18 418,02 zł/QALY (16 151,05 zł/QALY)	26,18% (24,97%)	43 879,28 zł
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	27 581,88 zł/QALY (25 366,93 zł/QALY)	39,21%	41 282,53 zł
	Użyteczności stanów zdrowia z badania Chong 2003		97 997,57 zł/QALY (90 127,94 zł/QALY)	139,31%	11 721,46 zł
	Użyteczności stanów zdrowia	Maksymalna użyteczność SVR	35 610,04 zł/QALY (32 750,40 zł/QALY)	50,62%	32 007,62 zł
		Minimalna użyteczność SVR	153 548,13 zł/QALY (141 217,54 zł/QALY)	218,28%	7 532,38 zł

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na zmianę opłacalności stosowania danej technologii w zależności od zmiany założeń:

- zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na minimalną użyteczność SVR, co powoduje ponad 2-krotne zwiększenie wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. Wskutek takiej zmiany nowa wartość współczynnika ICUR przewyższa próg opłacalności w wariancie bez RSS (ICUR >3xPKB) tj. ICUR bez RSS 125 331,50 zł/QALY (z RSS: 115 235,24 zł/QALY),
- zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na minimalną użyteczność SVR, co powoduje ponad 2-krotne zwiększenie wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. Wskutek takiej zmiany nowa wartość współczynnika ICUR przewyższa próg opłacalności (ICUR >3xPKB) tj. ICUR bez RSS 153 548,13 zł/QALY (z RSS: 141 217,54 zł/QALY)

Wnioskodawca przedstawił też probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzoną w perspektywie wspólnej, z której wynika, iż:

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T na 1000 przeprowadzonych symulacji 100% niezależnie od wariantu (bez/z RSS) znajduje się poniżej proggu opłacalności (przyjęto 95% CI),
- w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na 1000 przeprowadzonych symulacji 98,8%-99,6% w zależności od wariantu (odpowiednio: bez i z RSS) znajduje się poniżej proggu opłacalności (przyjęto 95% CI),
- w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na 1000 przeprowadzonych symulacji 94,6%-97,6% w zależności od wariantu (odpowiednio: bez i z RSS) znajduje się poniżej proggu opłacalności (przyjęto 95% CI).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

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 prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia), związanych z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, *treatment naive*) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, *treatment experienced*) o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.”

Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą obliczeń były dane i prognozy dotyczące liczby zrefundowanych opakowań substancji czynnych aktualnie finansowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz informacje ze sprawozdań NFZ dotyczące wydatków na leki finansowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego/programu lekowego.

Uwaga analityków Agencji: Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia odnośnie oszacowania wielkości populacji na podstawie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań oraz konstrukcji modelu elektronicznego, niemożliwe jest przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji na podstawie danych populacyjnych uzyskanych od eksperta klinicznego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (lata 2015-2016).

Kluczowe założenia

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategoria odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku: lek dostępny w ramach programu lekowego – dostępny dla pacjenta bezpłatnie, wnioskowana grupa limitowa: istniejąca grupa limitowa: „1113.1 Inhibitory proteazy – boceprewir”,
- struktury i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu, w szczególności przejmowania udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku: wnioskodawca założył rozpowszechnienie leku we wnioskowanej populacji na poziomie 100%,
- przekroczenia całkowitego budżetu na refundację, w rozumieniu ustawy o refundacji i zwrotu środków finansowych do NFZ: nie uzasadniono.

Koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego oraz koszty diagnostyki w programie. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wyróżnienie w zużyciu PegIFN α 2a konsumpcji generowanej przez pacjentów z przewlekłym WZW C oparte zostało o dane SMPT i dane sprzedażowe z lat 2008–2011 przy założeniu, że jest stałe w czasie i może być obciążone niepewnością”.
- „Liczbę terapii trójlekowych w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii dwulekowych peginterferonami α i rybawiryną, ze względu na konstrukcję obowiązującego programu terapeutycznego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi oraz naturalnym α ”.
- „Założenie o równej liczbie pacjentów leczonych peginterferonami α w kolejnych latach wsparte zostało analizą zużycia substancji czynnych na przestrzeni ostatnich lat. W rzeczywistości brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru”.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

- „Odsetek pacjentów, którzy byli już leczeni interferonami α w populacji pacjentów leczonych peginterferonami określony został na podstawie opracowań opublikowanych w 2004 i 2005 roku. W ciągu kilku lat realizacji programu leczenia przewlekłego WZW C odsetek ten mógł ulec zmianie, przy czym możliwy jest zarówno wzrost tego parametru (obecnie więcej jest osób, które były kiedykolwiek leczone interferonami α), jak i jego spadek (wzrost zużycia interferonów α i wzrost wykrywalności przewlekłego WZW C mogą wiązać się z włączaniem do terapii większej liczby pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika”.
- „Czas trwania terapii w schemacie trójlekowym – w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla boceprewiru. Wszystkie ograniczenia tych analiz są również ograniczeniami niniejszego [tj. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy - przypis Agencji] opracowania”.
- „Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie dla każdego ze scenariuszy”.
- „W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty powikłań WZW C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią trójlekową a dwulekową ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet”.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
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?	TAK	Brak uwag.
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/?	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem boceprewiru.
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)

Uwagi analityków Agencji

W ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet, w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz z koszt rybawiryny, natomiast przekazany model elektroniczny nie umożliwił powtórzenia stosownych oszacowań ze względu na pojawiający się błąd, który powodował przerwanie wykonywania obliczeń. Usunięto przyczynę błędu, a następnie zweryfikowano przedstawione przez wnioskodawcę oszacowań, które były zgodne z podanymi w wersji papierowej analizy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet**5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy****Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej**

Populacja	Roczna liczba pacjentów / pacjentoterapii
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	3,2 tys. pacjentów
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 481 pacjentoterapii Rok 2: 481 pacjentoterapii
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	188
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 474 pacjentoterapii Rok 2: 474 pacjentoterapii
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 481 pacjentoterapii* Rok 2: 481 pacjentoterapii*

*Wnioskodawca założył 100% rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w populacji docelowej.

Według eksperta, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o przekazanie opinii, zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B 18.2)” liczba osób kwalifikujących się do terapii boceprewirem wynosi 800 osób (200 nowych przypadków w ciągu roku). W przypadku rozszerzenia wskazań do leczenia boceprewirem w ramach programu lekowego, liczba chorych w oszacowaniu eksperta wyniosłaby 1500 osób (300 nowych przypadków w ciągu roku). Biorąc pod uwagę oszacowania eksperta, można wnioskować, iż rozszerzenie programu lekowego spowoduje ponad 2-krotne zwiększenie populacji kwalifikującej się do terapii boceprewirem (co jest zgodne również z założeniami w analizie wnioskodawcy – pozytywne rozpatrzenie wniosku spowoduje wzrost liczby terapii średniej długości z 474 do 955 rocznie, przy czym liczbę kursów terapii w populacji docelowej oszacowano na 481 terapii średniej długości rocznie). Należy także podkreślić, że ze względu na przyjęte w analizie wnioskodawcy założenia odnośnie oszacowania wielkości populacji na podstawie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań oraz konstrukcji modelu elektronicznego, niemożliwe jest przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji na podstawie danych populacyjnych uzyskanych od eksperta klinicznego.

Natomiast wg danych przekazanych przez NFZ liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym udzielono świadczeń w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” w okresie od stycznia 2012 r. do września 2014 r. wynosi: w 2012 r.: 6 962, w 2013 r.: 7 135 oraz w 2014 r.: 6 708. Przekazane przez NFZ dane uniemożliwiają wnioskowanie na temat liczby osób leczonych boceprewirem.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na danych i prognozach dotyczących liczby zrefundowanych opakowań substancji czynnych aktualnie finansowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz informacjach ze sprawozdań NFZ dotyczących wydatków na leki finansowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego/programu lekowego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
Inh bitor proteazy	Boceprewir		
	Telaprewir	46 602 913,53 zł	46 602 913,53 zł
Interferon pegylowany	Peginterferonum alfa-2a	73 211 805,91 zł	73 211 805,91 zł
	Peginterferonum alfa-2b	23 787 665,65 zł	23 787 665,65 zł
Interferon naturalny		2 461 584,98 zł	2 461 584,98 zł
Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	2 583 040,12 zł	2 583 040,12 zł
	Interferonum alfa-2b	1 695 632,55 zł	1 695 632,55 zł
Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
Diagnostyka		9 220 946,22 zł	9 220 946,22 zł
ŁĄCZNIE			

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz nowy bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
Inh bitor proteazy	Boceprewir		
	Telaprewir	46 602 913,53 zł	46 602 913,53 zł
Interferon pegylovany	Peginterferonum alfa-2a	71 386 997,14 zł	71 386 997,14 zł
	Peginterferonum alfa-2b	23 190 957,41 zł	23 190 957,41 zł
Interferon naturalny		2 461 584,98 zł	2 461 584,98 zł
Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	2 583 040,12 zł	2 583 040,12 zł
	Interferonum alfa-2b	1 695 632,55 zł	1 695 632,55 zł
Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
Diagnostyka		8 990 679,00 zł	8 990 679,00 zł
ŁĄCZNIE			

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
Inh bitor proteazy	Boceprewir		
	Telaprewir	0,00 zł	0,00 zł
Interferon pegylovany	Peginterferonum alfa-2a	-1 824 808,78 zł	-1 824 808,78 zł
	Peginterferonum alfa-2b	-596 708,24 zł	-596 708,24 zł
Interferon naturalny		0,00 zł	0,00 zł
Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	0,00 zł	0,00 zł
	Interferonum alfa-2b	0,00 zł	0,00 zł
Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
Diagnostyka		-230 267,22 zł	-230 267,22 zł
ŁĄCZNIE			

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [redacted] w obu latach analizy. Wyniki analizy wskazują na oszczędności, które wynikają ze zmniejszenia wydatków na interferony pegylovane w wysokości 2,42 mln zł oraz diagnostykę w wysokości 0,23 mln zł w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa za zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne analiz wrażliwości, przedstawionych w ramach analizy wpływu na budżet.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) - analiz wrażliwości

Scenariusz	Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
Prognoza zużycia peginterferonów α i inhibitorów proteazy obliczona na podstawie danych za 2013 r.	Inh bitor proteazy	Boceprewir		
		Telaprewir	0,00 zł	0,00 zł
	Interferon pegylovany	Peginterferonum alfa-2a	-1 805 028,51 zł	-1 805 028,51 zł
		Peginterferonum alfa-2b	-529 762,58 zł	-529 762,58 zł
	Interferon naturalny		0,00 zł	0,00 zł
	Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	0,00 zł	0,00 zł
		Interferonum alfa-2b	0,00 zł	0,00 zł
	Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
	Diagnostyka		-220 853,53 zł	-220 853,53 zł
ŁĄCZNIE				
Prognoza zużycia peginterferonów α i inhibitorów proteazy obliczona na podstawie danych za 2014 r.	Inh bitor proteazy	Boceprewir		
		Telaprewir	0,00 zł	0,00 zł
	Interferon pegylovany	Peginterferonum alfa-2a	-1 736 973,73 zł	-1 736 973,73 zł
		Peginterferonum alfa-2b	-499 483,73 zł	-499 483,73 zł
	Interferon naturalny		0,00 zł	0,00 zł
	Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	0,00 zł	0,00 zł
		Interferonum alfa-2b	0,00 zł	0,00 zł

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Scenariusz	Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
	Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
	Diagnostyka		-211 347,95 zł	-211 347,95 zł
	ŁĄCZNIE			
Ceny leków z wykazu leków refundowanych (limit finansowania)	Inh bitor proteazy	Boceprewir		
		Telaprewir	0,00 zł	0,00 zł
	Interferon pegylowany	Peginterferonum alfa-2a	-1 938 875,47 zł	-1 938 875,47 zł
		Peginterferonum alfa-2b	-631 062,76 zł	-631 062,76 zł
	Interferon naturalny		0,00 zł	0,00 zł
	Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	0,00 zł	0,00 zł
		Interferonum alfa-2b	0,00 zł	0,00 zł
	Rybawiryna		0,00 zł	0,00 zł
	Diagnostyka		-230 267,22 zł	-230 267,22 zł
ŁĄCZNIE				
Uwzględnienie kosztu rybawiryny (dawkowanie 1000 mg/dobę i 1200 mg/dobę)	Inh bitor proteazy	Boceprewir		
		Telaprewir	0,00 zł	0,00 zł
	Interferon pegylowany	Peginterferonum alfa-2a	-1 824 808,78 zł	-1 824 808,78 zł
		Peginterferonum alfa-2b	-596 708,24 zł	-596 708,24 zł
	Interferon naturalny		0,00 zł	0,00 zł
	Interferon rekombinowany	Interferonum alfa-2a	0,00 zł	0,00 zł
		Interferonum alfa-2b	0,00 zł	0,00 zł
	Rybawiryna		-888,73 zł	-888,73 zł
	Diagnostyka		-230 267,22 zł	-230 267,22 zł
ŁĄCZNIE				

Wyniki inkrementalnych analiz wrażliwości wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

- w wysokości [] w obu latach analizy w scenariuszu dotyczącym prognozy zużycia peginterferonów α i inhibitorów proteazy obliczonych na podstawie danych za 2013 r. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [] w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [] w obu latach analizy,
- w wysokości [] w obu latach analizy w scenariuszu dotyczącym prognozy zużycia peginterferonów α i inhibitorów proteazy obliczonych na podstawie danych za 2014 r. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [] w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [] w obu latach analizy,
- w wysokości [] w obu latach analizy w scenariuszu dotyczącym założenia wysokości cen leków z wykazu leków refundowanych. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [] w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [] w obu latach analizy,
- w wysokości [] w obu latach analizy w scenariuszu uwzględniającym koszty rybawiryny. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [] w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [] w obu latach analizy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii [REDAKTOWANE]:

- „Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pierwszej generacji (telaprewir i boceprewir) powinny być stopniowo zastępowane przez nowe substancje czynne o większej skuteczności i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych i grup eksperckich (EASL, AASLD, Polska grupa Ekspertów HCV). Docelowo powinny być stosowane wyłącznie schematy złożone z leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (bez interferonu), ze względu na bardzo wysoką skuteczność (bliską 100%), bardzo korzystny profil bezpieczeństwa i krótki czas trwania”.
- „Nie należy stosować zróżnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a pacjentami z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia w kwestii zaawansowania włóknienia kwalifikującego do udziału w programie lekowym. Nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego dla określenia wymogu włóknienia F \geq 2 dla pacjentów dotychczas nieleczonych”.
- „Należy znieść wymóg wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z genotypami 1 lub 4. Zgodnie z rekomendacjami EASL stopień uszkodzenia wątroby należy oceniać w pierwszej kolejności metodami nieinwazyjnymi, z pozostawieniem biopsji jedynie jako metody rozstrzygającej ewentualne wątpliwe wyniki tych testów. Zapis programu terapeutycznego różnicujący ocenę stopnia włóknienia u chorych z genotypem 2 i 3 (dopuszczalne metody nieinwazyjne) w stosunku do chorych z genotypem 1 lub 4 (konieczna biopsja) jest niezrozumiałą zarówno z medycznego jak i logicznego punktu widzenia. Genotyp jest właściwością wirusa i w żaden sposób nie wpływa na ocenę włóknienia wątroby „gospodarza”. W dobie rozwoju i coraz lepszej dostępności metod nieinwazyjnych utrzymywanie wykonania zabiegu, który może wiązać się z powikłaniami, niekiedy nawet zagrażającymi życiu pacjenta, a także niesie ze sobą wysokie koszty hospitalizacji pacjenta (co nie jest bez znaczenia w systemie opieki zdrowotnej borykającym się z problemami finansowymi), wydaje się niepotrzebne. Dodatkowo, biopsja wątroby jest dla chorego zabiegiem nieprzyjemnym i bolesnym, któremu towarzyszy ogromny stres”.
- „Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” powinien być rozszerzony także o możliwość zastosowania terapii trójlekowej u chorych z genotypem 1L28B C/C. Geny pacjenta nie powinny decydować o kwalifikacji do gorszej lub lepszej terapii. Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV nie powinni otrzymywać terapii dwulekowej, ponieważ terapii takiej nie rekomenduje obecnie żadne towarzystwo naukowe. Terapia dwulekowa w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV powinna zniknąć z programu lekowego”.
- „Do czasu wprowadzenia do programów lekowych nowych substancji czynnych, dopuszczonych do obrotu w Polsce (sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir+ledipaswir) rozszerzenie wskazań do terapii trójlekowej powinno dotyczyć także drugiego inhibitora proteazy pierwszej generacji, telaprewiru, który na zasadach równorzędnych z boceprewirem był dotychczas refundowany w ramach programu lekowego. Nie ma powodów merytorycznych, aby możliwość leczenia telaprewirem była ograniczona do dorosłych z genotypem 1L28B T/T oraz włóknieniem F \geq 2”.
- „Wprowadzenie rozszerzenia stosowania ocenianej technologii powinno być wdrożone jak najszybciej. Każdego dnia w Polsce kilka osób zapada na nowotwór wątroby wywołany konsekwencjami wirusowego zapalenia wątroby typu C. Stosując terapię przeciwwirusową odpowiednio wcześnie, możemy uchronić tych pacjentów od przedwczesnej śmierci”.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązania zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, które pozwolą uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w wysokości pokrywającej szacowane wydatki płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań, w jakich miałyby być refundowany produkt Victrelis, polegają na:

- zaproponowaniu instrumentu podziału ryzyka,
- upowszechnieniu wśród pacjentów informacji za pomocą broszur, biuletynów, informacji w mediach itp. o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit w 3 grupach limitowych:
 - 15.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina,
 - 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy,
 - 178.2 Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.

Według autorów analizy racjonalizacyjnej, zaproponowane rozwiązania przyczynią się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego ponoszonych na refundację wnioskowanej technologii (RSS) oraz wzrostu sprzedaży produktów leczniczych tańszych niż podstawa limitu, wskutek czego nastąpi obniżenie podstawy limitu w podanych wyżej grupach limitowych, co pozwoli wygenerować oszczędności w budżecie NFZ.

Zaproponowane rozwiązania wraz z szacowaną wielkością uwolnionych środków przedstawiono w poniższej tabeli. Wielkość uwolnionych środków przedstawiono dla 1 roku, ze względu na fakt, że w perspektywie 2 lat analizy racjonalizacyjnej uwolnione środki są takiej samej wysokości.

Tabela 45. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków
BIA – koszty inkrementalne bez RSS	
Oszczędności płatnika związane z instrumentem dzielenia ryzyka	
Oszczędności związane ze stosowaniem tańszych odpowiedników	-22 813 261,76 zł
ŁĄCZNIE	

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych pozwala na pokrycie szacowanych wydatków, jakie poniesie płatnik publiczny w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez produkt Victrelis. Pozwala też wygenerować dodatkowe oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości [redacted].

Uwagi analityków Agencji: wnioskodawca nie wskazał źródeł finansowania ogłoszeń w mediach, materiałów informacyjnych itp. ani podmiotu mającego ponieść ww. koszty. Ponadto założono arbitralnie, że 40% chorych skorzysta z możliwości nabycia tańszego odpowiednika (założenie przyjęte bez uzasadnienia).

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 7 rekomendacji refundacyjnych (Francja - HAS z 2014 r., Wielka Brytania - NICE z 2012 r., Australia - PBAC marzec oraz lipiec 2012 r., Kanada - CADTH 2011 r., Szkocja - SMC 2011 r.) odnoszących się do finansowania leku Victrelis (boceprewir), jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie, prócz jednej (PBAC marzec 2012 r.), opowiadały się za finansowaniem boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1. Jedynie rekomendacja CADTH z 2011 r. ogranicza terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2014 rok (Francja)	Ponowna ocena leku Victrelis (boceprewir) dotycząca wpisu na listę leków refundowanych i zatwierdzonych do użycia szpitalnego u pacjentów wcześniej nieleczonych	<p>Zalecenia: HAS rekomenduje utrzymanie leku Victrelis na liście leków refundowanych i na liście leków zatwierdzonych do stosowania przez różne służby medyczne. Zaproponowano poziom refundacji 65%. Oceniano następujące wskazanie: Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.</p> <p>Uzasadnienie Badania kliniczne pokazały, że leczenie przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem HCV o genotyp 1 z wykorzystaniem terapii trójlekowej (boceprewir, peginterferon i rybawiryna) pozwala uzyskać odpowiedź wirusologiczną utrzymaną przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia u od 65 do 70% pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Nowe doniesienia naukowe zdają się potwierdzać tendencję do uzyskiwania trwałych odpowiedzi wirusologicznych i ich utrzymanie w czasie, ale również wskazują na ograniczenia związane ze stosowaniem terapii uwzględniającej boceprewir (pojawienie się oporności, słaba tolerancja). Pomimo, że skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem jest większa niż terapii dwulekowej z peginterferonem i rybawiryną, posiada ona istotne ograniczenia, a zwłaszcza wykazuje się ograniczoną skutecznością w szczególnych grupach pacjentów, ryzykiem wystąpienia oporności, działań niepożądanych, możliwością wystąpienia interakcji z innymi lekami i skomplikowanym schematem dawkowania (12 kapsułek dziennie przyjmowane w ustalonym czasie z przekąskami).</p>
NICE 2012 rok (Wielka Brytania)	Ocena zasadności finansowania leku Victrelis (boceprewir) ze środków publicznych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 wirusa. <i>Technology Appraisal.</i>	<p>Zalecenia: Boceprewir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 wirusa u osób dorosłych z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>) uprzednio nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem.</p> <p>Uzasadnienie Boceprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną był bardziej efektywny klinicznie niż peginterferon alfa i rybawiryna w uzyskaniu SVR u wcześniej nieleczonych pacjentów i u wcześniej leczonych osób, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby. Współczynnik ICER z podstawowej analizy ekonomicznej dla porównania BOC+PegINFα+RBV vs PegINFα+RBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób uprzednio nieleczonych wyniósł 11 601 £/QALY a w analizie wrażliwości nie przekroczył 20 000 £/QALY, • u osób uprzednio leczonych wyniósł 2 909 £/QALY a w analizie wrażliwości nie przekroczył 20 000 £/QALY. <p>Boceprewir jest opcją terapeutyczną efektywną kosztowo.</p>
PBAC marzec 2012 rok (Australia)	Ocena zasadności finansowania leku Victrelis (boceprewir) ze środków publicznych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C	<p>Zalecenia: PBAC nie rekomenduje finansowania leku.</p> <p>Uzasadnienie</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak dowodów skuteczności boceprewiru w połączeniu z PegINF α i RBV w leczeniu uprzednio leczonych pacjentów, którzy nie dopowiedzieli na wcześniejszą terapię opartą na interferonie, • niepewności dotyczące efektywności-kosztowej boceprewiru oraz niepewności związane z modelem ekonomicznym: <ul style="list-style-type: none"> ○ przyjęty zbyt długi horyzont czasowy analizy, ○ prawdopodobieństwa przejść w modelu pochodzące z publikacji opublikowanych przed 1992 r. których przyjęcie powoduje przeszacowanie efektywności kosztowej boceprewiru, ○ niepewności przyjętych wartości użyteczności, ○ nieuwzględnienie w modelu możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV, co wpływa na niedoszacowanie wartości współczynnika ICUR, ○ zbyt wysoki współczynnik ICUR.
PBAC lipiec 2012 rok (Australia)	Ocena zasadności finansowania leku Victrelis (boceprewir) ze środków publicznych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C	<p>Zalecenia: PBAC rekomenduje finansowanie boceprewiru ze środków publicznych tylko dla specjalistycznych ośrodków w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 wirusa w połączeniu z peginterferonem α i rybawiryną u dorosłych pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>), uprzednio nieleczonych lub leczonych tylko jednym kursem terapii interferonem α lub peginterferonem α i którzy spełnią określone kryteria.</p> <p>Ograniczenia: PBAC rekomenduje ograniczenie czasu trwania terapii BOC+PegINFα+RBV do 24 tygodni u osób nieleczonych wcześniej i do 32 tygodni dla osób uprzednio leczonych. PBAC rekomenduje także ograniczenie czasu trwania terapii do 44 tygodni dla osób leczonych uprzednio bez odpowiedzi wirusologicznej i dla</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>pacjentów z marskością wątroby. PBAC rekomenduje także, aby osoby, które nie odpowiedziały na wcześniejszą terapię innym inhibitorem proteazy nie były leczone boceprewirem. PBAC rekomenduje, aby osoby uprzednio leczone przerywały terapię, jeżeli poziom HCV-RNA w osoczu krwi jest wykrywalny w 24 tygodniu terapii. PBAC wskazuje, że dla osób nieleczonych wcześniej i uprzednio leczonych powinny istnieć osobne kryteria włączenia do terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Akceptowalna efektywność kosztowa schematu BOC+PegIFNα+RBV vs PegIFNα+RBV.</p>
CADTH 2011 rok (Kanada)	Finansowanie leku Victrelis (boceprewir) w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C	<p><u>Zalecenia:</u> CDEC (ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i>) rekomenduje finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>) w połączeniu z peginterferonem alfa (PegIFNα) i rybawiryną (RBV), jeżeli wszystkie poniższe kryteria kliniczne i finansowe zostaną spełnione:</p> <p>Kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykrywalny poziom RNA wirusa HCV w ostatnich 6 miesiącach, • stopień włóknienia wątroby F2, F3 lub F4. <p>Kryteria finansowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie ceny, • finansowanie tylko jednego kursu terapii (czas trwania do 44 tygodni). <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. W trzech podwójnie zaślepionych RCT porównujących placebo z boceprewirem (w obu grupach podawano połączenie PegIFNα/RBV), wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek osiągnięcia SVR u pacjentów leczonych boceprewirem. Korzyść ze stosowania boceprewiru odnotowano zarówno u osób nieleczonych wcześniej, jak i u osób, które nie osiągnęły właściwej odpowiedzi lub doświadczyły nawrotu po wcześniejszej terapii PegIFNα/RBV. 2. Przy wnioskowanej cenie, boceprewir generuje koszt pomiędzy 25 200 \$ do 46 200 \$ za jeden kurs terapii trwającej 24-44 tyg. (nie licząc kosztów PegIFNα/RBV lub erytropoetyny). Istnieje niepewność związana z efektywnością kosztową boceprewiru - kiedy rozważono przyjęcie założeń konserwatywnych modelu, wartości ICUR wzrosły do 100 000 \$/QALY, szczególnie u pacjentów z niskim stopniem włóknienia wątroby.</p>
SMC 2011 rok (Szkocja)	Finansowanie leku Victrelis (boceprewir) w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C o genotypie 1 wirusa w połączeniu z peginterferonem i rybawiryną u dorosłych pacjentów, uprzednio nieleczonych, z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>)	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 u pacjentów, uprzednio nieleczonych, z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>) w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu RCT III fazy dodanie boceprewiru do terapii standardowej u pacjentów z HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni zwiększa odsetek pacjentów z uzyskaną SVR.</p>
	Finansowanie leku Victrelis (boceprewir) w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C o genotypie 1 wirusa w połączeniu z peginterferonem i rybawiryną u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>)	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>liver disease</i>) w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu RCT III fazy dodanie boceprewiru do terapii standardowej u pacjentów z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zwiększa odsetek uzyskanych SVR.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 47. 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	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE, z wyjątkiem pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź.	nie
Belgia	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE, refundacja następuje w przypadku wszystkich rodzajów pacjentów, jednak u pacjentów musi występować zwiększona aktywność aminotransferaz.	inne*
Bułgaria	tak	100%	Europejska informacja o leku.	nie
Chorwacja	tak	100%	Do leczenia uprzednio leczonych pacjentów i nieleczonych wcześniej pacjentów z marskością wątroby.	
Cypr	nie	0%	nie dotyczy	nie
Czechy	tak	100%	Wszyscy uprzednio leczeni pacjenci.	nie
Dania	tak	100%	Wszyscy pacjenci z kategorii G1.	nie
Estonia	tak	100%	Zarówno dla pacjentów uprzednio leczonych jak i nieleczonych, ze zwłóknieniem w stopniu F3 lub większym.	nie
Finlandia	tak	100%	Wszyscy pacjenci z kategorii G1.	nie
Francja	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	
Grecja	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	nie
Hiszpania	tak	100%	Ograniczenie do pacjentów z kategorii F3-F4 (zarówno pacjenci nieleczeni jak i leczeni).	inne*
Holandia	tak	100%	Pełna refundacja od 1 kwietnia 2012 r. w celu udostępnienia leku pacjentom z następującym rozpoznaniem: „dorośli pacjenci (18+) z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 WZW C, z wyrównaną chorobą wątroby, uprzednio nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia skojarzeniem peginterferon/rybawiryna oraz przyjmujących boceprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną.” Zarówno Victrelis, jak i Oncivo są refundowane warunkowo.	nie
Irlandia	tak	100%	Pełna refundacja dla wszystkich pacjentów zakażonych HCV z kategorii G1	
Islandia	tak	100%	Wszyscy pacjenci z kategorii G1.	nie
Liechtenstein	Brak w obrocie. Nie dotyczy – zakres działania firmy MSD nie obejmuje tego rynku.			nie
Litwa	Brak w obrocie. Nie dotyczy.			nie
Luksemburg	tak	100%	Pełna refundacja dla wszystkich pacjentów zakażonych HCV z kategorii G1.	inne*
Łotwa	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	
Malta	Brak w obrocie. Nie dotyczy.			nie
Niemcy	tak	100%	Wszyscy pacjenci z kategorii G1 zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	nie
Norwegia	tak	100%	Pełna refundacja w WZW typu C.	nie
Portugalia	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	inne*
Rumunia	nie	0%	nie dotyczy	nie
Słowacja	tak	100%	Wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci.	nie
Słowenia	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	inne*
Szwajcaria	tak	90%	Ograniczenie dotyczące przepisywania przez lekarzy-specjalistów – refundacja tylko w przypadku przepisania leku przez gastroenterologa specjalizującego się w hepatologii lub specjalistę chorób zakaźnych. Informacja o leku oparta na wynikach badań klinicznych.	nie
Szwecja	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	
Węgry	tak	100%	Wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci.	inne*
Wielka Brytania	tak	100%	Pełna refundacja dla wszystkich pacjentów zakażonych HCV z kategorii G1.	inne*
Włochy	tak	100%	Zgodnie z informacją o leku obowiązującą na terenie UE.	

*nie wyjaśniono, co to znaczy

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Victrelis jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości krajów finansowanie leku Victrelis jest ograniczone do odpowiednich populacji, np.: wszyscy pacjenci, z wyjątkiem osób bez odpowiedzi, osoby ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, osoby uprzednio leczone, osoby uprzednio leczone lub nieleczone z marskością wątroby, osoby z wysokim stopniem włóknienia wątroby (F3 i więcej), osoby zakażone HCV o genotypie 1. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), a w jednym (Litwa) nie jest finansowany ze środków publicznych (brak w obrocie). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. We wszystkich krajach finansowanie leku Victrelis ma ograniczenia, które dotyczą m.in. refundacji leku wyłącznie w populacji uprzednio leczonej i nieleczonej z marskością wątroby i/lub stopnia włóknienia (F3 i więcej). W 2 krajach stosowany jest [redacted] (Chorwacja, Łotwa), w 2 krajach (Portugalia, Węgry) stosowane są inne instrumenty podziału ryzyka (wnioskodawca nie wyjaśnił, na czym polegają), zaś w 3 krajach (Estonia, Grecja i Słowacja) nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

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

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, 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
[redacted]	„Inh bitory proteazy pierwszej generacji (telaprewir i boceprewir) zostały zarejestrowane w roku 2011. Od tego czasu powinny być one stosowane w terapii trójlekowej z peginterferonem i rybawiryną u wszystkich pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, ponieważ średnia skuteczność tego rodzaju leczenia jest istotnie wyższa niż terapii dwulekowej (60-80% vs 40-45%). W Polsce refundacja terapii trójlekowej nastąpiła dopiero w maju 2013 r. i zgodnie z obecnym kształtem programu lekowego, obejmuje tylko wybrane grupy chorych (pacjenci z włóknieniem F≥2 pkt, z niepowodzeniem wcześniejszej terapii dwulekowej oraz pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem IL28B T/T). Dla pozostałych pacjentów dostępna jest wyłącznie terapia dwulekowa, mało skuteczna i nierekomendowana już obecnie przez żadne z towarzystw naukowych. Rozszerzenie programu lekowego o możliwość zastosowania terapii trójlekowej z boceprewirem u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia dwulekowego, niezależnie od zaawansowania włóknienia oraz o pacjentów z genotypem IL28B C/T jest niezmiernie pożądaną i długo oczekiwaną zmianą, korzystną z punktu widzenia pacjentów. Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej terapii i włóknieniem <F mieli do tej pory wyłącznie możliwość reterapii dwulekowej peginterferonem i rybawiryną, której skuteczność wynosiła ok. 5%, co nie było korzystne ani dla pacjenta, ani dla płatnika. Skuteczność refundowanej dotychczas terapii dwulekowej u chorych z genotypem IL28B C/T jest także niesatysfakcjonująca (ok. 30%), podczas gdy terapii trójlekowej można osiągnąć rwała odpowiedź wirusologiczną u ok. 75%.”	Brak.	„Rozszerzenie wskazań do terapii trójlekowej zgodnie z zaproponowaną treścią programu lekowego jest słuszne i korzystne, zarówno z punktu widzenia pacjentów, jak i płatnika. Wiąże się ono ze znacznym wzrostem skuteczności terapii u chorych z genotypem IL28B C/T oraz u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych z włóknieniem F<2, co należy uznać za istotny krok w kierunku racjonalizacji i optymalizacji wydatkowania środków publicznych na leczenie chorych zakażonych HCV. Należałoby jednak umożliwić zastosowanie tego rodzaju terapii u WSZYSTKICH chorych zakażonych genotypem 1 HCV, niezależnie od genotypu IL28B oraz stopnia zaawansowania włóknienia.”

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 11.12.2014 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03 listopada 2014 r., znak MZ-PLA-4610-284(1)/LP/14 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:

- Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek, kod EAN: 5909990896325;

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.

Pismem z dnia 04 grudnia 2014 roku, znak MZ-PLA-4610-284(2)/LP/14, zaakceptowano zakres oceny Agencji dotyczący populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:

- ✓ wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź
- ✓ po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka.

Lek Victrelis był już przedmiotem oceny Agencji w listopadzie 2012 r. (patrz rozdział niniejszego raportu 2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”. Niniejszy raport dotyczy rozszerzenia aktualnie obowiązującego programu lekowego o powyżej wskazaną populację pacjentów.

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 bioptacie wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) oraz rybawiryny (RBV) lub interferonu pegylowanego alfa 2-b (PegINF alfa-2b) oraz rybawiryny (RBV).

Trzy z pięciu najnowszych wytycznych (tzn. z 2014 r.), jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (wytyczne AASLD/IDSA, DVA oraz EASL) oraz daklataswir (wytyczne EASL). Wytyczne WHO z 2014 r. wymieniają boceprewir/telaprewir jako jedną z możliwości terapeutycznych, wskazując jednocześnie na nowe leki – sofosbuwir oraz symeprewir. Z kolei wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2014 r., boceprewir wymieniają na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz telaprawirem. Według wymienionych wytycznych powyższe substancje czynne, w zależności od sytuacji klinicznej, należy stosować razem z PegINF i/lub z RBV bądź w skojarzeniu ze sobą.

W Polsce nie są finansowane substancje czynne sofosbuwir, symeprewir oraz daklataswir. Aktualnie w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, oprócz terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC) finansowana jest również terapia trójlekowa zawierająca telaprewir. Należy jednak zauważyć, że telaprewir nie został dotąd objęty finansowaniem ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową będącą przedmiotem niniejszej oceny, stąd telaprewir nie stanowi komparatora dla BOC warunkach polskich. Mając na uwadze powyższe, można

uznać, iż w warunkach polskich, w populacji docelowej podstawowy komparatorem dla terapii trójlekowej zawierającej BOC jest terapia w skład której wchodzi jeden z PegIFN alfa oraz RBV.

W opinii analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne (SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2, P05685), oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlekowej (PegIFN + RBV + BOC), w porównaniu do terapii dwulekowej z zastosowaniem placebo (PegIFN + RBV + PLC) w populacji pacjentów uprzednio leczonych lub uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacjach identycznych z populacją wnioskowaną. W związku z tym, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące populacji:

- osób wcześniej nieleczonych: dla osób z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T oraz zwłóknieniem wątroby o stopniu F3 lub F4 w skali Metavir,
- osób wcześniej leczonych: z nawrotem choroby lub częściową odpowiedzią na leczenie, po wcześniejszej terapii schematem PegIFN+RBV oraz zwłóknieniem wątroby od F0 do F2 w skali Metavir.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej nieleczonych.

Wyniki badania SPRINT-2 sugerują, że dodanie boceprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegIFN + RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób z genotypem IL 28-B rs 12979860 C/T.

Natomiast nie uzyskano istotnych statystycznie wyników świadczących o tym, że dodanie boceprewiru do dwulekowego schematu leczenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób o 3. lub 4. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Metavir.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej leczonych.

Analiza w podziale ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, przeprowadzona na podstawie badań RESPOND-2 oraz P05685, wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegIFN + RBV), istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zarówno z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegIFN + RBV, jak i u osób po wcześniejszej terapii PegIFN + RBV, z nawrotem choroby.

Również analiza według stopnia zwłóknienia wątroby w skali Metavir przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 (*Bacon 2011*), wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegIFN + RBV), istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0, 1. lub 2. w skali Metavir.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W żadnym z włączonych do analizy badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%).

W populacji nieleczonej uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 8-12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 8-9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% osób dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% osób dla terapii podstawowej.

W żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (Tabela 25).

Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy, które sugerują, iż istotne statystycznie częściej w grupie osób stosujących schemat z boceprewirem (PR4/PRB44 - schemat terapii: 4 tyg. PegIFN + RBV, 44 tyg. PegIFN + RBV + BOC) w porównaniu z grupą kontrolną występowały następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane ogółem; ciężkie zdarzenia niepożądane,

konieczności modyfikacji dawki terapii z powodu zdarzeń niepożądanych]], a także w metaanalizie cząstkowej, dokonanej na dwóch badaniach przeprowadzonych na osobach wcześniej leczonych interferonami - konieczności przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca dokonał również kumulacji ilościowej wyników badań dla schematu terapeutycznego PR4/PRB44, dotyczącej występowania zdarzeń niepożądanych z podziałem na zdarzenia. Wykazała ona, że schematy zawierające boceprewir w sposób istotny statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększały ryzyko wystąpienia: anemii, neutropenii, trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm³, leukopenii, suchej skóry, duszności, biegunki oraz zaburzeń smaku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN α i RBV, w poszerzonej w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1” w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) oraz (szacunkowo - testując różne poziomy udziałów pacjenta w całościowym koszcie) w perspektywie płatnika publicznego (NFZ).

Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasu. Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, w ramach której wyznaczono współczynnik ICUR (ang. *cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) dla 3 grup pacjentów:

- chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T,
- chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera,
- chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej w ramach porównania terapii trójlekowej (boceprewir +pegylowany interferon α +rybawiryna) z dwulekową (pegylowany interferon α +rybawiryna) według modelu wnioskodawcy w perspektywie wspólnej:

- u chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV określono na 16 781,32 zł/QALY (z RSS: 14 964,98 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV określono na 57 505,15 zł/QALY (z RSS: 52 872,74 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV określono na 70 343,49 zł/QALY (z RSS: 64 694,60 zł/QALY).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej w ramach porównania terapii trójlekowej (boceprewir +pegylowany interferon α +rybawiryna) z dwulekową (pegylowany interferon α +rybawiryna) według modelu wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego:

- u chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całościowym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 17 906,05 zł/QALY (z RSS: 16 089,71 zł/QALY) do 22 404,99 zł/QALY (z RSS: 20 588,65 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całościowym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 58 445,91 zł/QALY (z RSS: 53 813,49 zł/QALY) do 62 08,94 zł/QALY (z RSS: 57 576,53 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całościowym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 71 283,50 zł/QALY (z RSS: 65 634,61 zł/QALY) do 75 043,52 zł/QALY (do 69 394,64 zł/QALY).

Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Mając na uwadze fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wyniki analizy progowej wskazują, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progowej opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku) cena progowa zbytu netto

produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 15 592,81 zł do 52 433,44 zł w wariantcie bez RSS, zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 16 273,54 zł do 52 940,11 zł w wariantcie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i nowym progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 16 779,83 zł do 56 125,11 zł w wariantcie bez RSS, zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 17 460,55 zł do 56 631,79 zł w wariantcie bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest „prognoza wydatków płatnika publicznego (NFZ), związanych z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, *treatment naive*) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, *treatment experienced*) o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.”

Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasu.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w populacji docelowej oraz scenariusz nowy, w którym założono, że boceprewir jest refundowany w ramach programu lekowego w szerszej niż obecnie populacji i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku do istniejącej grupy limitowej: „1113.1 *Inhibitory proteazy – boceprewir*”. Wnioskodawca zakłada 100% rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w populacji docelowej.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [redacted] w obu latach analizy. Wyniki analizy wskazują na oszczędności, które wynikają ze zmniejszenia wydatków na interferony pegylovane w wysokości 2 421 517,02 zł oraz diagnostykę w wysokości 230 267,22 zł w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii [redacted]:

- „Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pierwszej generacji (telaprewir i boceprewir) powinny być stopniowo zastępowane przez nowe substancje czynne o większej skuteczności i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych i grup eksperckich (EASL, AASLD, Polska grupa Ekspertów HCV). Docelowo powinny być stosowane wyłącznie schematy złożone z leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (bez interferonu), ze względu na bardzo wysoką skuteczność (bliska 100%), bardzo korzystny profil bezpieczeństwa i krótki czas trwania”.
- „Nie należy stosować różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a pacjentami z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia w kwestii zaawansowania włóknienia kwalifikującego do udziału w programie lekowym. Nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego dla określenia wymogu włóknienia F \geq 2 dla pacjentów dotychczas nieleczonych”.
- „Należy znieść wymóg wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z genotypami 1 lub 4. Zgodnie z rekomendacjami EASL stopień uszkodzenia wątroby należy oceniać w pierwszej kolejności metodami nieinwazyjnymi, z pozostawieniem biopsji jedynie jako metody rozstrzygającej ewentualne wątpliwe wyniki tych testów. Zapis programu terapeutycznego różnicujący ocenę stopnia włóknienia u chorych z genotypem 2 i 3 (dopuszczalne metody nieinwazyjne) w stosunku do chorych z genotypem 1 lub 4 (konieczna biopsja) jest niezrozumiały zarówno z medycznego jak i logicznego punktu widzenia. Genotyp jest właściwością wirusa i w żaden sposób nie wpływa na ocenę włóknienia wątroby „gospodarza”. W dobie rozwoju i coraz lepszej dostępności metod nieinwazyjnych utrzymywanie wykonania zabiegu, który może wiązać się z powikłaniami, niekiedy nawet zagrażającymi życiu pacjenta, a także niesie ze sobą wysokie koszty hospitalizacji pacjenta (co nie jest bez znaczenia w systemie opieki zdrowotnej

borykającym się z problemami finansowymi), wydaje się niepotrzebne. Dodatkowo, biopsja wątroby jest dla chorego zabiegiem nieprzyjemnym i bolesnym, któremu towarzyszy ogromny stres”.

- „Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” powinien być rozszerzony także o możliwość zastosowania terapii trójlekowej u chorych z genotypem IL28B C/C. Geny pacjenta nie powinny decydować o kwalifikacji do gorszej lub lepszej terapii. Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV nie powinni otrzymywać terapii dwulekowej, ponieważ terapii takiej nie rekomenduje obecnie żadne towarzystwo naukowe. Terapia dwulekowa w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV powinna zniknąć z programu lekowego”.
- „Do czasu wprowadzenia do programów lekowych nowych substancji czynnych, dopuszczonych do obrotu w Polsce (sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir+ledipaswir) rozszerzenie wskazań do terapii trójlekowej powinno dotyczyć także drugiego inhibitora proteazy pierwszej generacji, telaprewiru, który na zasadach równorzędnych z boceprewirem był dotychczas refundowany w ramach programu lekowego. Nie ma powodów merytorycznych, aby możliwość leczenia telaprewirem była ograniczona do dorosłych z genotypem IL28B T/T oraz włóknieniem F \geq 2”.
- „Wprowadzenie rozszerzenia stosowania ocenianej technologii powinno być wdrożone jak najszybciej. Każdego dnia w Polsce kilka osób zapada na nowotwór wątroby wywołany konsekwencjami wirusowego zapalenia wątroby typu C. Stosując terapię przeciwwirusową odpowiednio wcześniej, możemy uchronić tych pacjentów od przedwczesnej śmierci”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych (Francja - HAS z 2014 r., Wielka Brytania - NICE z 2012 r., Australia - PBAC marzec oraz lipiec 2012 r., Kanada - CADTH 2011 r., Szkocja - SMC 2011 r.) odnoszących się do finansowania leku Victrelis (boceprewir), jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie, prócz jednej (PBAC marzec 2012 r.), opowiadały się za finansowaniem boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1. Jedynie rekomendacja CADTH z 2011 r. ogranicza terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, <i>Nowiny Lekarskie</i> 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. <i>J Infect Dis</i> 2011; 204(1):84-93.
Chlabicz 2008	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. <i>Journal of Clinical Virology</i> 2008; 42, 2, s. 156-159.
Ge 2009	Dongliang Ge, Jacques Fellay, Alexander J. Thompson, Jason S. Simon, Kevin V. Shianna, Thomas J. Urban, Erin L. Heinzen, Ping Qiu, Arthur H. Bertelsen, Andrew J. Muir, Mark Sulikowski, John G. McHutchison, Goldstein D.B., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. <i>Nature</i> 2009; 461, 399-401
Flisiak 2010	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2010;23(12):1213-7.
Ingot 2007	Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
Korespondencja z ekspertami	Korespondencja z ekspertami
Korespondencja z NFZ	Korespondencja z NFZ
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. <i>Hepatology</i> 1995;22;4
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Raport AOTM-RK-4351-2/2012	Raport AOTM-RK-4351-2/2012
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. <i>Lancet Infect Dis</i> 2005, 5:558-567.
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P., Viral hepatitis and HIV co-infection. <i>Antiviral Res.</i> 2010 Jan;85(1):303-15.
Stanowisko RK Nr 36/11/2009	Stanowisko RK Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.
Stanowisko RP Nr 125/2012	Stanowisko RP Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.
Stanowisko RP Nr 126/2012	Stanowisko RP Nr 126/2012 z dnia 19.11.2012 r.
Stanowisko RP Nr 5/2013	Stanowisko RP Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.
Stanowisko RP Nr 6/2013	Stanowisko RP Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.
Stańczak 1999	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. <i>J Hepatol</i> 1999,31:574.
Strader 2005	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2005; 41:S7–13
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. <i>Nat Genet.</i> 2009 Oct;41(10):1100-4
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.
Strony internetowe	
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf , data ostatniej aktualizacji: 27.08.2014 r. (data dostępu: 19.12.2014 r.)	
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf , data ostatniej aktualizacji: 27.08.2014 r. (data dostępu: 19.12.2014 r.); Dokumenty refundacyjne	
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm255390.htm (dostęp 19.12.2014 r.).	
Analiza kliniczna	
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport
Bota 2013	Bota S, Sporea I, Şirli R, Neghină AM, Popescu A, Străin M. (2013) Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Drug Investig</i> 33(5):325–331

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

CASL 2012		Wytyczne CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver., http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3COB-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf
ChPL Victrelis		Charakterystyka Produktu Leczniczego Victrelis
DVA 2014		Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health, http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf
EASL 2014		Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C., http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf
EMA 2014(1)		<i>Victrelis (boceprewir). Procedural steps taken and scientific information after the authorization</i> , http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002332/WC500115271.pdf
EMA 2014(2)		<i>Victrelis (boceprewir). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. PSUV 0028</i> , http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002332/WC500171783.pdf
FDA 2012(1)		<i>Research C for DE and. (2012) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important drug interactions between Victrelis (boceprewir) and ritonavir-boosted human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor drugs. WebContent</i> , http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm#Data
FDA 2012(2)		<i>Research C for DE and. (2012) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprewir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. WebContent</i> , http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm
FDA 2014(1)		Informacje dotyczące bezpieczeństwa FDA, http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303600.htm
FDA 2014(2)		Informacje dotyczące bezpieczeństwa FD, ulotka - http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202258s014_b1.pdf
FDA 2014(3)		FDA Drug Safety Communication Victrelis (Boceprewir) Capsules, July 2014, http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303600.htm
FDA 2014(4)		<i>Victrelis (Boceprewir) capsules, for oral use. Prescribing information, July 2014</i> , http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202258s015b1.pdf
Okafor 2004		Okafor O, Ojo S. (2004) A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. <i>Rev Esp Patol</i> 37(3):269–277
P05685	Flamm 2013	Flamm S, Lawiitz E, Jacobson I, Bourlière, Hezode (2013) Boceprewir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> (11):81–87
	Merck	Merck and Co., Inc. (2011) FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting - Boceprewir Capsules (ND 202-258) - Briefing Document. Merck
Pearlman 2014		Pearlman BL, Ehleben C (2014) Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. <i>Hepatology</i> 59(1):71–77
PGE HCV 2014		Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014, http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf
PROVIDE	Vierling 2011	Vierling JM, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki J-P, Davis M, Yoshida E, Pedicone LD, Deng W, Treitel M, Brass C, Albrecht J, Jacobson I. Efficacy of boceprewir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease; 4 November 2011; San Francisco, CA. .
	Vierling 2014	Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, Galati J, Luketic V, McCone J, Jacobson I, Marcellin P, Muir AJ, Poordad F, Pedicone LD, Albrecht J, et al. Boceprewir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/r bavirin, including prior null response. <i>J. Hepatol</i> 2014, 60(4):748–756.
RESPOND-2	Bacon 2011	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Singhs HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. (2011) Boceprewir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med</i> 364(13):1207–1217
	CCO 2010:RESPO ND-2	CCO. RESPOND-2: High SVR rates with boceprewir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. <i>CCO Official Conference Coverage</i> ; 3 November 2010
	P05101AM3	Boceprewir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00708500?sect=X40156 (1.10.2014)
	Poordad 2012	Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Singhs HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, et al. (2012) Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprewir. <i>Gastroenterology</i> 143(3):608–618.e5
SIGN 2013		Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133), http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf
SPRINT-1	Kwo 2009	Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E. (2009) HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprewir plus Pegintron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. <i>Journal of Hepatology</i> (50):S4
	Kwo 2010	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, et al. (2010) Efficacy of boceprewir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and r bavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet</i> 376(9742):705–716
	P03523	Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523) - Study Results - ClinicalTrials.gov, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423670 (24.9.2014)

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

SPRINT-2	P05216AM2	Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705432 (1.10.2014)
	CCO 2010:SPRINT-2	CCO. SPRINT-2: Boceprevir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. <i>CCO Official Conference Coverage</i> ; 3 November 2010
	Poordad 2011(1)	Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki J-P. (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med</i> 364(13):1195–1206
	Poordad 2011(2)	Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S. (2011) Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis c virus (HCV) genotype-1: SPRINT-2 final results. <i>Hepatology</i> 53(3-558):267–267
	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
Sulkowski 2013	Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe A, Wenning L, Sklar P, Wähl J, Greaves W. (2013) Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial.	
VHMCN 2012	Wytyczne VHMCN. Assessment and management of patients with hepatitis C infection, http://www.hepcnet.scot.nhs.uk/attachments/152_HCV%20Treatment%20Guideline%202012.pdf	
WGO 2013	Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C., http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf	
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	
Analiza ekonomiczna		
Adamek 2007	Adamek A, Adamek J, Juszczyk J, i in. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> . 2007; (61):765–770	
Benvegna 2004	Benvegna L, Gios M, Boccato S, i in. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. <i>Gut</i> . 2004; 53(5):744–749	
Berak 2006	Berak H, Kołakowska-Rządka A, Wasilewski M, i in. Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczności i bezpieczeństwo leczenia interferonem pegylovanym alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. <i>Zakażenia wirusowe</i> . 2006; (2):2006	
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; 104(5):1147–1158	
Cortesi 2014	Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, i in. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2014	
Degos 2000	Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, i in. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. <i>Gut</i> . 2000; 47(1):131–136	
Del Rio 2006	Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2006; 44(6):1598–1606	
El-Serag 2011	El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. <i>Gut</i> . 2011; 60(7):992–7	
Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby 2011	European Liver Transplant Registry - ELTR. http://www.eltr.org/	
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; 112(2):463–472.	
Fattovich 2002	Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, i in. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2002; 97(11):2886–2895	
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2010; 120(7-8):276–281.	
Gramenzi 2001	Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, i in. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. <i>Gut</i> . 2001; 48(6):843–848.	
Horban 2006	Horban A, Wasilewski M, Berak H, i in. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> . 2006; (60):563–569	
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; 29(4):1311–1316	
Juszczyk 2004	Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. <i>Polski Merkuriusz Lekarski</i> . 2004; XVI(94):353	
Juszczyk 2005	Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> . 2005; (59):651–660.	
Kołakowska 2008	Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with r bavarin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. <i>Hepatology</i> . 2008; 48(4 (suppl)):878A	
Łapiński 2009	Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> . 2009; 63(4):501–504	

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Mach 2011	Mach TH, Cieśla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2011; 121(12):434–440
Mazella 1996	Mazella G, Accogli E, Sottili S, i in. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. <i>Journal of Hepatology.</i> 1996; 24(2):141–147.
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 2012	Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, Issued: April 2012 NICE technology appraisal guidance 253 guidance.nice.org.uk/ta253
Okanoue 1999	Okanoue T, Itoh Y, Minami M, i in. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. <i>Viral Hepatitis Therapy Study Group. Journal of Hepatology.</i> 1999; 30(4):653–659
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> 2003; (4)
Petta 2014	Petta S, Cabibbo G, Enea M, i in. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>Hepatology (Baltimore, Md.).</i> 2014; 59(5):1692–1705
Planas 2004	Planas R, Balleste 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
Sangiovanni 2006	Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, i in. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. <i>Hepatology.</i> 2006; 43(6):1303–1310
Serfaty 1998	erfaty 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
Shiratori 2005	Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, i in. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. <i>Annals of Internal Medicine.</i> 2005; 142(2):105–114
Siebert 2003	Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. <i>Gut.</i> 2003; 52(3):425–432.
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
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
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.
Raport AOTM-RK-4351-2/2012	Raport Agencji nr AOTM-RK-4351-2/2012
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2011	Rekomendacja refundacyjna: CDEC Final Recommendation Boceprevir (Victrelis – Merck Canada Inc.) Indication: Hepatitis C, Chronic
HAS 2014	Rekomendacja refundacyjna: Commission De La Transparence Avis 14 mai 2014 VICTRELIS 200 mg, gélule Boîte de 336 gélules (CIP: 34009 419 467 9 0)
NICE 2012	Rekomendacja refundacyjna: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, Issued: April 2012 NICE technology appraisal guidance 253 guidance.nice.org.uk/ta253
PBAC marzec 2012	Rekomendacja refundacyjna: Public Summary Document , Product: Boceprevir, capsule, 200 mg, Victrelis Date of PBAC Consideration: March 2012
PBAC lipiec 2012	Rekomendacja refundacyjna: Addendum, Product: Boceprevir, capsule, 200 mg, Victrelis, Date of PBAC Consideration: July 2012
SMC 2011	Rekomendacja refundacyjna: Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment experienced patients SMC No. (722/11) 09 September 2011
SMC 2011	Rekomendacja refundacyjna: Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment naïve patients SMC No. (723/11) 09 September 2011

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]; *Analiza problemu decyzyjnego – Finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*; Wersja 1.10; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;
- Zal. 2. [REDACTED] *Przegląd systematyczny – Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu przewlekłego WZW-C*; Wersja 1.1; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;
- Zal. 3. [REDACTED] *Analiza ekonomiczna – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce*; Wersja 1.20; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting;
- Zal. 4. *Analiza ekonomiczna Aneks – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce*; Kraków – grudzień 2014, HTA Consulting.
- Zal. 5. [REDACTED] *Analiza wpływu na budżet – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW C w Polsce*; Wersja 1.20; Kraków – sierpień 2014; HTA Consulting.
- Zal. 6. [REDACTED]; *Analiza racjonalizacyjna – Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce*, Wersja 1.00.