



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-40/2014

Data ukończenia: luty 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska 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: Janssen - Cilag Polska 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.

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>
IFN	– interferon
IFN+R	– placebo + peg-IFN + RBV
IL28B	– interleukina 28B
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

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

OR	– (ang. - <i>odds ratio</i>) – ilorzaz szans
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
peg	– pegylowany
PegINF alfa / PegINF α	– pegylowany interferon alfa
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PO	– poziom odpłatności
PR48	– placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]; peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [36 tygodni]
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 spożywczo 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>
SMC	– ang. - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	– System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	– symeprewir
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
T	– Telaprewir
T12PR24	– telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]; peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]
T12PR24/48	– schemat telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]; peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 lub 36 tygodni]
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 hormone</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 spożywczo 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
T12PR48	– 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia

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	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	33
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	43
3.3.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	43
3.3.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	44
3.3.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
3.3.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	49
3.3.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	52
3.3.3.3. Pacjenci wcześniej nieleczeni i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	55
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	57
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	67
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	69
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	69
4.5.2. Wyniki analizy dodatkowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71

4.5.3. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.4. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.5. Obliczenia własne Agencji.....	74
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	75
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	80
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	80
5.3.2. Dodatkowy wariant analizy wpływu na budżet	84
5.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	84
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	85
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	85
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	86
9.1. Rekomendacje kliniczne	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	86
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów.....	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	96
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	104

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 08.12.2014; MZ-PLA-4610-389(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: Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. kod EAN: 5909990916436;

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:

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

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:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 08 grudnia 2014 r., znak MZ-PLA-4610-389(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:

- Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. kod EAN: 5909990916436;

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

Pismem z dnia 9 stycznia 2015 roku, znak MZ-PLA-4610-389(2)/LP/14, zaakceptowano zakres oceny Agencji dotyczący populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:

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

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 14 grudnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-40(7)/TT/2014. Następnie pismem z dnia 14 stycznia 2015 r., znak MZ-PLR-4610-857(3)/MS/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 5 lutego 2015 r. (pismo z dnia 3 lutego 2015 r.), pismem znak MZ-PLR-4610-857(4)/MS/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE]; *Analiza problemu decyzyjnego – Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C*; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo;
- [REDAKTOWANE]. *Analiza kliniczna – Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C*; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo;
- [REDAKTOWANE] *Analiza ekonomiczna – Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C*; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo;
- [REDAKTOWANE] *Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna – Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C*; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo.

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

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

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z PeglNF+RBV, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PeglNF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PeglNF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	12979869 IL 28 T/T. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.	

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Boceprewir			
W objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) (EAN: 5909990896325) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. Rekomendacja nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: <ul style="list-style-type: none"> wcześnie nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera <u>Uzasadnienie:</u> 1. Terapija trójlekowa z boceprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową: pegylovanym interferonem alfa (Peg INF) + R bawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 68% chorych dotychczas nie leczonych (u 40% leczonych wcześniej Peg INF + RBV)(Poordad2011(1) – odnośniki do piśmiennictwa jak w analizie weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-35/2014), 75% chorych po nawrocie także po uprzednim leczeniu (29% w przypadku terapii standardowej)(Bacon 2011), 52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (u 7% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Bacon 2011), 50% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (u 39% wcześniej leczonych Peg INF + RBV)(Poordad 2011(1)). 2. Polska jest jedynym krajem UE, który stosuje limitowanie dostępu do terapii poprzez ocenę genotypu pacjenta. Wszystkie rekomendacje eksperckie wykluczają stosowanie genotypowania IL28B w procesie kwalifikacji do leczenia. Wg EASL – „IL28B genotyping has no role in the indication for treating hepatitis C”, a wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV – „genotypowanie IL28B przy	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że wyniki przedstawionych badań nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji podanej we wskazaniu w związku z czym nie ma podstaw do wydania pozytywnej decyzji. Na podstawie badań nie ma możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa docelowej populacji. Ponadto sugerują one niską skuteczność w grupie pacjentów z 3 i 4 stopniem zwłóknienia z równoczesnym niższym stopniem bezpieczeństwa. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wnioszek (skala Scheuera). Przedstawiony proponowany program zawiera liczne niedociągnięcia. Wszystkie rekomendacje eksperckie nie zalecają genotypowania IL 28B jako kryterium kwalifikacyjnego do leczenia. Dodatkowo program nie obejmuje leczenia pacjentów z genotypem 5 i 6. W świetle aktualnego programu lekowego leczeniem objęci byli pacjenci ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a co wiąże się z brakiem takiej populacji wnioskowanej jak „pacjenci leczeni wnioskowaną technologią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>kwalfikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoeconomicznych” (Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A, i wsp., Przegl. Epidemiol. 2014:68(3),476-74). Utrzymywanie tego kryterium w proponowanym programie lekowym jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoeconomicznych, gdyż powoduje wykluczenie ze stosowania terapii trójlekowej grupy pacjentów nieleczonych z genotypem CC IL28B, która mogłaby uzyskać najwyższą, bo około 90% skuteczność terapii.</p> <p>3. Przedstawiona technologia nie uwzględnia leczenia pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6. Występują one w Polsce rzadko, ale powodują takie same następstwa, jakie obserwujemy przy zakażeniach innymi genotypami. Terapia tych zakażeń jest rekomendowana przez EASL, AASLLD, PGE-HCV.</p> <p>4. Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej omawianego programu lekowego. Badania włączone do analizy dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki analizy post hoc). W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).</p> <p>5. Kontrowersje wzbudza również kwalifikacja chorych z brakiem zwłóknienia wątroby lub we wczesnych fazach zwłóknienia do terapii trójlekowej. Wg rekomendacji amerykańskich AASLD/IDSA 2014 – „zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia (F0 wg skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (F1 lub F2 w skali Metavir) w celu poczekania na terapię alternatywne, potencjalnie bardziej skuteczne czy przynoszące mniej zdarzeń niepożądanych”. Wg zaleceń europejskich EASL 2014 „u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (F1-2 w skali Metavir) podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie, biorąc pod uwagę specyficzne wskazania”. Wg polskich rekomendacji 2014 „w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych z włóknieniem równym lub powyżej 1.”. Przeczy to przyjętemu w proponowanym programie założeniu – kwalifikowaniu pacjentów z włóknieniem w stopniu 0 lub 1. Wg tej samej grupy ekspertów pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 i zaawansowanym włóknieniem F4 powinni być poddani tzw. „terapii bezinterferonowej” ze względu na istotne objawy niepożądane i profil bezpieczeństwa boceprewiru.</p> <p>Nasuwa się także pytanie, skąd mogą się wziąć pacjenci kwalifikowani do programu</p>	<p>Scheuera”.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na fakt, że proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie.</p>

„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>po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze skalą zwłóknienia 0 lub 1, jeśli do programu kwalifikowano TYLKO pacjentów ze skalą zwłóknienia minimum 2?</p> <p>6. Również z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie. Dobór komparatora nie pozwala na prawidłową ocenę skutków ekonomicznych proponowanego rozszerzenia populacji pacjentów.</p>	
<p>W sprawie objęcia 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 programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.</p>	<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></p> <p>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 zwłóknienie 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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>
Rybawiryna			
<p>W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna) (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</p>	<p>Stanowisko RP Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</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><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekłe zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekłe zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.</p>

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
typu C.			
Interferon pegylowany			
W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	Stanowisko RK Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PeglNF 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 PeglNF alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PeglNF 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 PeglNF alfa-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. PeglNF 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 spotykaniem 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, Chlabicz 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% (*Ingot 2007*). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (*Strader 2005*). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwionośną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo

samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich.

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

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;

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

Korespondencja z ekspertami; Korespondencja z NFZ

Etiologia i patogenezę

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 Raynauda, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

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

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

Klasyfikacja

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

Tabela 3. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera

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

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

	komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęsovą	uszkodzenie komórek	architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęsovą	martwica przeszłowa	marskość

Tabela 4. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrady	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrady	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, 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 chemokiną, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz. **W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T (Ge 2009).** Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917.

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

Źródło:

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

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

Leczenie i cele leczenia

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

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

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) należy wdrożyć program redukcji masy ciała. W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować chorych: z zaawansowanym WZW (włóknienie > 1 w 5-stopniowej skali oceny; oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu, gdy wystąpiła reaktywacja zakażenia HCV; hemodializowanych; zakażonych także HBV lub HIV; z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV.

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, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR ma wpływ zdolność chorej osoby do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu 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 pegylovanym 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 wirerii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągną SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. /opakowanie kod EAN: 5909990916436;
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Telaprewir jest inh bitorem proteazy serynowej HCV NS3•4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa.

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 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 września 2011 r.
Dawka i schemat	INCIVO należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. Przed rozpoczęciem

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

dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>leczenia produktem leczniczym INCIVO należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryry.</p> <p>Produkt INCIVO należy podawać w dawce 1125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, razem z jedzeniem. Alternatywnie, 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) można przyjmować doustnie co 8 godzin, razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg. Stosowanie produktu INCIVO bez jedzenia lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia działania terapeutycznego produktu INCIVO.</p>
Zarejestrowane wskazania	<p>INCIVO, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryry, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 (wirusa) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):</p> <ul style="list-style-type: none"> - którzy nie byli wcześniej leczeni; - którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryry, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. <p>Uwaga analityków Agencji</p> <p>Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych pacjentów z genotypem 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), kwetiapina oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam. ▪ Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartymicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie (patrz punkt 4.5). ▪ Jednoczesne podawanie produktu INCIVO z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu INCIVO na organizm i utraty jego skuteczności. ▪ Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryry, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf, (data dostępu: 12.01.2015 r.); Dokumenty refundacyjne

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1113.2, inhibitory proteazy - telaprewir)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Przekazany wraz z wnioskiem projekt programu lekowego zakłada **rozszerzenie populacji leczonej schematem trójlekowym z telaprewirem** 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 telaprewirem.

Tabela 8. Najważniejsze elementy projektu programu lekowego vs obecnie obowiązujący program – schemat z telaprewirem

Nazwa programu	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2).”	
	Aktualnie obowiązujący program lekowy – schemat z telaprewirem	Projekt zaakceptowanego przez MZ programu lekowego – schemat z telaprewirem
Kryteria włączenia do programu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem a bo rybawiryną i boceprewirem u świadczenioborców powyżej 18 roku życia z genotypem 1: <ul style="list-style-type: none"> a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo 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 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 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>Świadczeniobiorcy, o których mowa w lit. a-d muszą mieć stwierdzone zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem albo rybawiryną i boceprewirem u świadczenioborców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych: <ul style="list-style-type: none"> a) u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem u świadczenioborców powyżej 18 roku życia z genotypem 1: <ul style="list-style-type: none"> a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo 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) a bo c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyn. ku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo 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). <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i telaprewirem u świadczenioborców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczonych: <ul style="list-style-type: none"> a) u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T lub C/T.
Kryteria wyłączenia z programu	1. Ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia [tj. kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; ▪ niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV; ▪ 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); 	

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

	<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>Telaprewir stosowany jest w dawce 1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg 3 x dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin).</p> <p>1 Schemat terapii polega na stosowaniu we wszystkich grupach chorych 3 leków (telaprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) przez okres pierwszych 12 tygodni terapii. Terapia kontynuowana jest następnie z użyciem 2 leków (interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) i jej długość uzależniona jest od odpowiedzi na terapię.</p> <p>2 Świadczeniobiorcy dotychczas nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii:</p> <p>a) z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia – całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie;</p> <p>b) z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml – całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni.</p> <p>3 Świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii:</p> <p>a) świadczeniobiorcy z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia – czas leczenia wynosi 48 tygodni.</p> <p>4 U wszystkich świadczeniobiorców, u których nie doszło do redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 albo w 12 tygodniu, terapia powinna być przerwana, ponieważ prawdopodobieństwo osiągnięcia u nich trwałej odpowiedzi wirusowej (SVR) jest zn kome.</p> <p>5 U świadczeniobiorców, u których planowany czas leczenia wynosi 48 tygodni leczenie należy przerwać jeśli HCV RNA będzie wykrywalne w 24 lub 36 tygodniu.</p> <p>6 U świadczeniobiorców wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy 4 i 12 tygodniem. Jeżeli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie telaprewirem, interferonem pegylowanym alfa oraz rybawiryną.</p> <p>7 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p>8 Nie należy stosować redukcji dawek telaprewiru.</p> <p>9 Telaprewir nie powinien być stosowany w monoterapii.</p> <p>W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa należy także odstawić telaprewir.</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 wiramią, 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</p>

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

	<p>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.
--	---

Źródło: Uzgodniony Program Lekowy oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 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

W celu ustalenia właściwych komparatorów dla terapii z telaprewirem we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (wytyczne wydane w języku polskim lub angielskim, od 2012 r.; patrz: Tabela 10, przegląd w dniu 13.01.2015 roku), opinii ekspertów oraz leków refundowanych w leczeniu WZW C. Wzięto również pod uwagę informacje o komparatorach przyjętych w ocenach HTA prowadzonych w innych, zagranicznych agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji.

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.

Z treści wytycznych praktyki klinicznej, zrewidowanych po dopuszczeniu do obrotu w poszczególnych krajach inhibitorów proteazy serynowej – telaprewiru i boceprewiru - wynika, że w leczeniu większości pacjentów przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV terapia trójlekowa telaprewirem lub boceprewirem, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, jest wprowadzana jako nowy standard, który zastępuje dotychczasowy standard, jakim była terapia dwulekowa peg-IFN α i rybawiryną. Terapia dwulekowa, w świetle niektórych wytycznych, może pozostać terapią standardową w niektórych subpopulacjach „szczególnych” (np. współistniejące zakażenie HIV).

Cztery z pięciu najnowszych wytycznych (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 telaprewiru w terapii trójlekowej z PegINF+RBV rekomendują – wytyczne WHO z 2014 r. (wymieniają telaprewir 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. (telaprewir wymieniany jest na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz boceprewirem). Telaprewir jest wymieniany również w wytycznych WGO 2013, SIGN 2013, VHMCN 2012 oraz CASL 2012.

Jednocześnie w rekomendacjach PGE HCV 2014 i EASL 2014 podkreślono, że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoeconomicznych.

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW typu C leczeni są w ramach programu lekowego B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2). W ramach programu dorosłym świadczeniobiorcom chorym na przewlekłe WZW typu C, spełniającym ściśle określone kryteria włączenia, w

pierwszej linii leczenia podawane są peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną. W szczególnych przypadkach (m.in. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na rybawirynę) peg-IFN α są podawane w monoterapii. W przypadku niemożności zastosowania peg-IFN α stosowany jest IFN rekombinowany α . W drugiej linii leczenia podawane są inhibitory proteazy serynowej (telaprewir oraz boceprewir) w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną w populacji uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylovanym i rybawiryną ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera. Leczenie skojarzone telaprewirem lub boceprewirem z peg-IFN α i rybawiryną można stosować również u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Reasumując, cztery z pięciu najnowszych wytycznych (z 2014 r.) zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz daklataswir (EASL) nie zalecając przy tym trójlekowej terapii peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną i z udziałem telaprewiru lub boceprewiru.

Z przeglądu polskich (PGE HCV z 2014) i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (WHO 2014), opinii eksperta wynika, że standardem w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C, jest terapia trójlekowa peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną z udziałem telaprewiru lub boceprewiru.

Jednocześnie w Polsce aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia dwulekowa peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną.

Biorąc pod uwagę polskie wytyczne praktyki klinicznej (PGE HCV z 2014) oraz treść Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Victrelis (boceprewir) (EAN: 5909990896325) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2” jako dodatkowy komparator można rozważać drugi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy serynowej – boceprewir, lek o bardzo zbliżonych wskazaniach. Lek ten jest obecnie refundowany w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia przewlekłego zakażenia WZW C, więc przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności telaprewiru, może być przydatna.

W tabelach poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące leczenia przewlekłego WZW C, pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i aktualnego wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.) oraz wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych aktualnie finansowanych w leczeniu przewlekłego WZW C w Polsce.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Rekomendacje Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV) 2014	<p>Rekomendacje leczenia WZW typu C.</p> <p>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>
USA	American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA) 2014	<p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</p> <p>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 terapię alternatywną, potencjalnie bardziej skuteczną, czy też przynoszącą 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.
USA	Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health (DVA) 2014	<p>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>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 zaaprobowało SVR12 jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności terapii antywirusowych w leczeniu WZW typu C, jako wskaźnik, który w zadowalającym stopniu prognozuje o wyleczeniu.

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

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	World Health Organization (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"> • sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+PegINF (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV), • symeprewir (SMV): SMV+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	European Association for the Study of the Liver (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. <p>Genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych.</p>
Ogólnosiwiatowe	World Gastroenterology Organisation	<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

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	(WGO) 2013	<ul style="list-style-type: none"> • DAA+PegINF+RBV (osoby niespełniające powyższych warunków - czyli m.in. osoby z polimorfizmami C/T oraz T/T IL28B). <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	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (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	VIRAL HEPATITIS MANAGED CARE NETWORK (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	Canadian Association for the Study of the Liver (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 zadecydowania 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).

Tabela 10. 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 rzeczywistości 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
	<p>W praktyce stosowane są trzy technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dwulekowa obejmująca stosowanie PegIFNalfa-2a lub PegIFNalfa2b w skojarzeniu z RBV. Schemat ten jest stosowany u około 80% zakażonych HCV zaliczanych do następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> o zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie mniejsze niż 2 stopnia, o zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe i posiadają genotypy CC lub CT dla IL28B o zakażeni genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia, którzy mają włóknienie mniejsze niż 2 stopnia, o zakażeni genotypem 2 o zakażeni genotypem 3 o zakażeni genotypem 4 Trójlekowa w której do schematu dwulekowego dodany jest jeden z dwóch refundowanych w Polsce inhibitorów proteazy – Boceprewir lub Telaprewir. Schemat ten jest stosowany u około 20% zakażonych HCV zaliczanych do następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> o zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe i posiadają genotypy TT dla IL28B o zakażeni genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe. Brak leczenia u zakażonych genotypem 5 lub 6. Pomimo, że są one chorobotwórcze dla człowieka i powodują takie same następstwa jakie obserwujemy przy zakażeniach innymi genotypami, brak jest technologii medycznej pozwalającej na leczenie tych rzadko występujących (<1%), ale jednak spotykanych w Polsce zakażeń. 	<p>Podana technologia może zastąpić wyłącznie terapię trójlekową z zastosowaniem Telaprewiru refundowaną przez NFZ w aktualnej formie.</p>	<p>Terapia dwulekowa PegIFNalfa-2a lub -2b + RBV, która nie jest rekomendowana przez EASL, AASLD i PGE-HCV w żadnej grupie chorych.</p>	<p>Terapia trójlekowa z zastosowaniem Boceprewiru lub Telaprewiru w skojarzeniu z PegIFN + RBV. Jednak ze względu na zarejestrowane już przez EMA i FDA leki o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa, w tym tzw. terapie bezinterferonowe, w rekomendacjach AASLD [http://www.hcvguidelines.org/fullreport] jest ona nie rekomendowana (cytat: „The following regimens are NOT recommended for treatment-naive patients with HCV genotype 1 PEG/RBV with or without telaprevir or boceprevir for 24 to 48 weeks”), a według rekomendacji EASL [http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary/index.htm] może być stosowana tylko warunkowo przy braku dostępu do bardziej skutecznych metod leczenia (cytat: „In settings where none of these options is available, the triple combination of pegylated IFN-α, r bavinin and either telaprevir or boceprevir remains acceptable”). Według rekomendacji PGE-HCV [Halota W Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74] może być stosowana wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po skutecznej terapii, a nie powinna być stosowana u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem, a także u chorych z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię. Tak więc zgodnie z rekomendacjami eksperckimi nie ulega wątpliwości że technologia uznana w Polsce za najskuteczniejszą jest suboptymalna.</p>

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




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
	1) Peginterferon + rybawiryna 40% 2) Peginterferon + rybawiryna + telaprewir 35% 3) Peginterferon + rybawiryna + boceprewir 10% 4) Interferon naturalny + rybawiryna 4% 5) Interferon rekombinowany + rybawiryna 1% 6) Brak aktywnego leczenia 10%	1) Interferon naturalny + rybawiryna 2) Interferon rekombinowany + rybawiryna 3) Peginterferon + rybawiryna	Interferon naturalny + rybawiryna: skuteczność ok 15%	Za najskuteczniejsze należy uznać technologie dopuszczone w Polsce do obrotu, ale nierefundowane: 1) Sofosbuwir + symeprewir +/- rybawiryną (leczenie 12 tygodni) 2) Sofosbuwir + daklataswir +/- rybawiryną (leczenie 12-24 tygodni) 3) Sofosbuwir + peginterferon + rybawiryną (leczenie 12 tyg.). 1) Rekomendacje European Association for the Study of the Liver (EASL) 2014: http://files.easlxu/easl-recommendations-on4treatment-of-hepatitis-c-summary/index.html 2) Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014: http://www.przegl Epidemiol.pzh.gov.pl/rekomendacje-leczenia-wirusowych-zapalen-watro%C2%ACby-typu-c-polskiej-grupy-ekspertow-hcv-2014?lang=pl 3) Rekomendacje American Association for the Study of the Liver Disaeses (AASLD) 2014: http://www.hcvguide1ines.org/fu11-report-view
	Wcześniejsza terapia przewlekłych zakażeń HCV uwzględniła stosowanie dwóch leków, tj. pegylowanego interferonu i rybawiryny jako podstwy leczenia. Dotyczyło to zakażeń wszystkimi genotypami HCV. Elementem czasu leczenia, zależny od zakażającego genotypu i kinetyki wirerii w przebiegu terapii. W przypadku zakażeń genotypem 1 część pacjentów miała wskazania do leczenia trójlekowego z udziałem inhibitora proteazy.	Nie ma wątpliwości, iż omawiany schemat terapii zostanie zastąpiony terapią z pominięciem interferonu, w momencie kiedy odnośne leki (już zarejestrowane) znajdują się w programach lekowych NFZ.	Technologia (interferon i rybawiryna) jest tańsza od proponowanej, aczkolwiek posiada znacznie gorszą skuteczność.	Nie ma wątpliwości, że najbardziej skuteczną obecnie metodą terapii przewlekłych zakażeń genotypem 1 HCV jest terapia trójlekowa - pegylowany interferon plus rybawiryna plus inhibitor proteazy.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce																
	Poniżej znajduje się zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2014 [Halota W Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74], które są najbardziej dostosowane do Polskich realiów. Rekomendacje EASL i AASLD zalecają te same innowacyjne technologie lecz u szerszej grupy chorych. Tabela 1 Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach <table border="1" data-bbox="584 1283 1928 1442"> <thead> <tr> <th data-bbox="584 1283 846 1313">Grupy leków</th> <th data-bbox="846 1283 1223 1313">Klasy</th> <th data-bbox="1223 1283 1485 1313">Leki</th> <th data-bbox="1485 1283 1928 1313">dawkowanie podstawowe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="584 1313 846 1385">Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)</td> <td data-bbox="846 1313 1223 1385">Inhibitory NS3 (proteazy)</td> <td data-bbox="1223 1313 1485 1385">Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),</td> <td data-bbox="1485 1313 1928 1385">2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="846 1385 1223 1415">Inhibitory NS5B (polimerazy)</td> <td data-bbox="1223 1385 1485 1415">Sofosbuwir (SOF)</td> <td data-bbox="1485 1385 1928 1415">400 mg/dz.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="846 1415 1223 1442">Inhibitory NS5A</td> <td data-bbox="1223 1415 1485 1442">Daklataswir (DCV)</td> <td data-bbox="1485 1415 1928 1442">60 mg/dz.</td> </tr> </tbody> </table>	Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.		Inhibitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.		Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.
Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe														
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.														
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.														
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.														

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce			
	Interferony	Interferony Pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.
	Inne		Rybawiryna (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg
Tabela 4				
Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV				
Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii	
1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	BOC+PegIFN α +RBV TVR+PegIFN α +RBV SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)	
	<ul style="list-style-type: none"> •Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3) 	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.	
2	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.	
	<ul style="list-style-type: none"> •Nieskuteczność PegIFNα+RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.	
3	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	12 tyg.	
	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.	
	<ul style="list-style-type: none"> •Nieskuteczność PegIFNα+RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.	
4	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	24 tyg.	
	Nieskuteczność terapii trójlekowej lub SOF+RBV	SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.	
	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)	
4	<ul style="list-style-type: none"> •Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.	

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

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce			
	2 i 3)			
5 i 6	Nieleczeni oraz z nieskuteczną uprzednią terapią	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.	
	•Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3), •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby	SOF+RBV	24 tyg.	
1,2,3,4,5,6	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF+RBV	do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.	
1,3,4,5,6	Po przeszczepieniu wątroby	SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.	
2		SOF+RBV	12-24 tyg.	
1,4		SOF+SMV+/-RBV	12-24 tyg.	
		<p>1) Sofosbuvir + peginterferon + rybawiryną (leczenie 12 tyg.).</p> <p>2) Symeprewir + peginterferon + rybawiryną (leczenie 24-48 tyg.).</p> <p>3) Daklataswir + peginterferon + rybawiryną (leczenie 24 tyg.).</p> <p>4) Sofosbuvir + symeprewir +/- rybawiryną (leczenie 12 tygodni)</p> <p>5) Sofosbuvir + daklataswir +/- rybawiryną (leczenie 12-24 tygodni)</p> <p>6) Sofosbuvir + rybawiryną (leczenie 24 tygodnie lub dłużej - do czasu przeszczepu - u chorych oczekujących na transplantację wątroby)</p> <p>1) Rekomendacje European Association for the Study of the Liver (EASL) 2014: http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary/index.html</p> <p>2) Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014: http://www.przglepidemiol.pzh.gov.pl/rekomendacje-leczenia-wirusowych-zapalen-watro%C2%ACby-typu-c-polskiej-grupy-ekspertow-hcv-2014?lang=pl</p> <p>3) Rekomendacje American Association for the Study of the Liver Disaeses (AASLD) 2014: http://www.hcvguidelines.org/full-report-view</p>		
	<p>Polska Grupa Ekspertów HCV w „Standardach leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C” rekomenduje terapię trój lekową zarówno dla leczonych pierwszorazowo, jak i reterapii.</p> <p>Przegl. Epidemiol. 2012, 66: 83-88.</p> <p>Przegl. Epidemiol. 2014, 68: 571-576.</p>			

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 - boceprevir	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	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	1024.2, Interferonum alfa	95,04	99,79	99,79	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	WDS
	mln j.m./0,5 ml			recombinatum 2a					
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, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i 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; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 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) 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
<p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF alfa-2a+RBV lub • PegINF alfa-2b+RBV. 	<p>„Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności poszerzenia obecnego programu lekowego o grupę chorych niekwalifikujących się do terapii trójlekowej w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy, czyli chorych z zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczonych z genotypem CT IL28B i włóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem wątroby < 2 w skali Scheuera. W tej podgrupie aktualnie refundowana jest wyłącznie standardowa terapia dwulekowa – taką terapię należy przyjąć za podstawowy komparator (peginterferon w skojarzeniu z rybawiryną).”</p> <p>„Boceprewir nie został uznany za komparator dla telaprewiru, ponieważ nie jest on finansowany ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową w raporcie, o których ulega rozszerzeniu program lekowy. Podobnie podejście zastosowali autorzy raportu oceniającego lek Victrelis (boceprewir) w analogicznej populacji chorych. W analizie jako komparator dla boceprewiru (podawanego razem z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną) również wybrano jedynie terapię dwulekową, uzasadniając wybór aktualnie obowiązującym programem lekowym. W Analizie Weryfikacyjnej AOTM do „Wniosku 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”, Nr: AOTM-OT-4351-35/2014 z dnia 7 stycznia 2015 roku (AOTM 07/01/2015) oraz w rekomendacji Prezesa do tej analizy (AOTM 16/01/2015), uznano taki wybór komparatora za zasadny. Ponadto Prezes AOTM wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania boceprewiru w rozszerzonej populacji w ramach uzgodnionego programu lekowego.”</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Aczkolwiek jako dodatkowy komparator należy rozważyć drugi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy serynowej – boceprewir, lek o bardzo zbliżonych wskazaniach. Lek ten jest obecnie refundowany w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia przewlekłego zakażenia WZW C, więc przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności telaprewiru, może być przydatna (szczególnie w sytuacji rozszerzenia programu lekowego o wnioskowane wskazania dla telaprewiru i boceprewiru).</p> <p>Patrz Rozdział: „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu”</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych, odnalazł 13 opracowań wtórnych przedstawiających dostępność dowodów naukowych oraz oceniających efektywność kliniczną telaprewiru dodanego do terapii podstawowej (PegINF+RBV), u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, zakażonych HCV o genotypie 1. (w tym: CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a, Chou 2012, Dang 2012, Goralczyk 2013, Gu 2012, IQWIG 2012, Lanini 2014, Lee 2012, Mat-thews 2012, Perry 2012, Wilby 2012).

W ocenie analityków Agencji, żadna z powyższych publikacji nie odnosi się do jednego z wnioskowanych rozszerzeń populacji programu lekowego. W tabeli poniżej opisano niniejsze publikacje.

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

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
CADTH 2013, CADTH 2012, CADTH 2012a	Przegląd systematyczny	Ocena skuteczności klinicznej inhibitorów proteaz w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.	Interwencja: DAAs w leczeniu WZW C (telaprewir, boceprewir) Populacja: Przewlekłe zakażenie HCV-1, chorzy bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem wirerii, chorzy z nawrotem choroby po przeszczepieniu wątroby, lub z koinfekcją HIV, lub z włóknieniem wątroby w skali METAVIR F0 lub F1.	Terapia trójlekowa telaprewirem jest korzystna dla pacjentów z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, którzy nie odpowiadali na wcześniejsze leczenie.
Chou	Przegląd	Ocena aktualnych terapii	Interwencja: terapie	Chorzy z zakażeniem HCV otrzymujący

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

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
2012	systematyczny	przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HCV u dorosłych chorych, wcześniej nieleczonych	przeciwwirusowe w leczeniu zakażenia HCV (w tym telaprewir) Populacja: Przewlekłe zakażenie HCV, chorzy nieleczeni.	terapię trójlekową (w tym z udziałem telaprewiru) charakteryzują się większą częstością uzyskiwania SVR w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardowy dwulekowy schemat leczenia.
Dang 2012	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Ocena efektywności przeciwwirusowej telaprewiru u pacjentów nieleczonych oraz chorych, którzy nie uzyskali SVR podczas wcześniejszej terapii	Interwencja: telaprewir podawany w monoterapii lub skojarzeniu Populacja: przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1.	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i RBV jest efektywną terapią u pacjentów z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem lub bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, pomimo iż wiąże się z dużą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Optymalnym schematem terapii jest T12PR24.
Gu 2012	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru u pacjentów z zakażeniem HCV-1	Interwencja: telaprewir podawany skojarzeniu z peg-IFN i RBV Populacja: Przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1 (z wyłączeniem chorych z niewyrównaną marskością wątroby, inną przyczyną choroby wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, poddanych przeszczepieniu oraz z współzakażeniem HBV i HIV).	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i RBV powinien być rekomendowaną opcją leczenia u chorych z zakażeniem HCV-1; charakteryzuje się większą częstością uzyskiwania SVR oraz niższą częstością nawrotów wirerii niż standardowa terapia dwulekowa. Leczenie wymaga jednak monitorowania z uwagi na możliwe poważne działania niepożądane.
Goralczyk 2013	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii peg-IFN α w skojarzeniu z RBV oraz telaprewirem w zależności od obecności wcześniejszego leczenia lub nie.	Interwencja: telaprewir podawany skojarzeniu z peg-IFN i RBV. Populacja: Chorzy z przewlekłym WZW typu C wywołanym wirusem o genotypie 1.	Telaprewir podawany w skojarzeniu z RBV oraz peg-IFN zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu terapii. Krótszy (24-tygodniowy) czas trwania terapii nie wpływa na zmniejszenie efektu terapeutycznego i powinien być poddany dalszym badaniom tak, aby można było obniżyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz koszty stosowania terapii.
IQWiG 2012	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Ocena korzyści związanych z terapią telaprewirem chorych na WZW C.	Interwencja: telaprewir Populacja: Chorzy z WZW C.	Większą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania telaprewiru + peg-IFN i RBV w porównaniu z kontrolą stwierdzono u: pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, z wysokim wyjściowym poziomem wirerii; u pacjentów wcześniej leczonych, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, bez marskości wątroby. U pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, w ocenie SVR, stwierdzono większą korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania telaprewiru w porównaniu z kontrolą. Jednocześnie stosowanie telaprewiru w tej grupie zwiększa ryzyko występowania niedokrwistości i wysypki. Nie stwierdzono istotnej korzyści wynikającej ze stosowania telaprewiru + peg-IFN i RBV w porównaniu z kontrolą u: pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby; pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, z niskim wyjściowym poziomem wirerii; wcześniej leczonych, z nawrotem wirerii, bez marskości wątroby. U pacjentów wcześniej leczonych, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z marskością wątroby, stwierdzono trend wskazujący na obecność korzyści wynikającej ze stosowania telaprewiru.
Lanini 2014	Przegląd systematyczny	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	Interwencja: terapia trójlekowa – telaprewir lub boceprewir w	Stosowanie terapii trójlekowej (z boceprewirem lub telaprewirem)

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
		trójlewkowej (z telaprewirem lub boceprewirem) w porównaniu z terapią dwulewkową (peg-IFN w skojarzeniu z RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym wirusem o geno-typie 1.	skojarzeniu z peg-IFN i RBV. Populacja: Dorośli chorzy z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa, z wykluczeniem pa-cjentów z koinfekcją HIV lub HBV.	zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR, jednocześnie zwiększając częstość występowania SAEs.
Lee 2012	Przegląd systematyczny	Przegląd nowych terapii dostępnych w leczeniu chorych z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	Interwencja: nowe terapie dostępne w leczeniu chorych z WZW C. Populacja: dorośli chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, z wyłączeniem pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV.	Telaprewir zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR, jednocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nowe badania kliniczne powinny być skierowane na personalizację leczenia WZW C, zwiększając częstość SVR, a obniżając ryzyko wystąpienia AEs.
Matthews 2012	Przegląd systematyczny	Przegląd literatury dotyczącej telaprewiru.	Interwencja: telaprewir. Populacja: chorzy z WZW C.	Telaprewir, w skojarzeniu z peg-IFN oraz RBV, stosowany w leczeniu pacjentów wcześniej leczonych zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR, w porównaniu z terapią dwulewkową.
Perry 2012	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Przegląd literatury dotyczącej stosowania telaprewiru w leczeniu chorych na WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1.	Interwencja: telaprewir. Populacja: chorzy z WZW C.	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α oraz RBV jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu leczenia terapią dwulewkową z WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.
Wilby 2012	Przegląd systematyczny	Podsumowanie i aktualizacja danych literaturowych dotyczących leczenia przewlekłego WZW C boceprewirem lub telaprewirem.	Interwencja: telaprewir lub boceprewir. Populacja: chorzy z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 wirusa.	Zarówno boceprewir jak i telaprewir są skuteczne w leczeniu chorych z WZW C wywołanym wirusem o genotypie 1. Skuteczność terapii jest zależna od historii wcześniejszego leczenia. Decyzja o wyborze leku podejmowana jest przez lekarza i powinna być oparta na przewidywanych działaniach niepożądanych, interakcjach z innymi lekami oraz historii wcześniejszego leczenia pacjenta.

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 7 listopada 2014 roku). Dodatkowo przeszukano: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research), strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL), strony towarzystw naukowych zajmujących się problematyką gastrologiczną i hepatologiczną, strony producentów ocenianych opcji terapeutycznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 02.02.2015 r., (patrz Zał. 5) 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	<p>Dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których obecnie nie jest refundowana terapia trójlekowa, a o których ulega poszerzeniu uzgodniony program lekowy dla telaprewiru:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczeni, u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B CT i włóknienie wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, oraz uprzednio leczeni (z nawrotem, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie), u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera. 	-	<p>Populacja zgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego projektu programu lekowego przez MZ. Zgodnie z w/w projektem program rozszerzenia populacji aktualnie leczonej telaprewirem obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem 1: nieleczonych przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B, oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i niskim stopniem włóknienia (≤ 1 w skali Scheuera).
Interwencja	Telaprewir w dawce 1125 mg przyjmowanej 2 razy na dobę lub 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z terapią podstawową.	-	Brak uwag.
Komparatory	<p>Terapia podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> PegINF alfa 2-a + RBV, PegINF alfa 2-b + RBV. 	-	<p>Jako dodatkowy komparator można rozważyć drugi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy serynowej – boceprewir, lek o bardzo zbliżonych wskazaniach. Lek ten jest obecnie refundowany w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia przewlekłego zakażenia WZW C, więc przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności telaprewiru, może być przydatna.</p> <p>Patrz Rozdział: „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu” oraz Tabela 14.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR), szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wirerii w określonych punktach czasowych, nawrót wirerii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność bezpieczeństwo. 	Wykluczano badania, w których oceniano wyłącznie zmiany stężenia RNA HCV w trakcie leczenia (bez oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej).	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Doniesienia konferencyjne, lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – w szczególności wyniki 	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	analiz w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem stopnia włóknienia wątroby lub genotypu interleukiny 28B.		
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji.	-	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono pierwotne badania z randomizacją, w tym 4 badania porównujące telaprewir z terapią standardową (peg-IFN α + rybawiryna) w populacji wcześniej nieleczonych (**ADVANCE**, **PROVE2**) oraz w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (**REALIZE**, **PROVE3** + doniesienie konferencyjne McHutchison 2009a prezentujące dodatkowe wyniki do badania PROVE3) oraz 2 prospektywne badania bez randomizacji oceniające terapię telaprewirem podawanym w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną w populacji wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii (**Backus 2014** (Backus 2014, Belperio 2013)) i chorych po niepowodzeniu terapii (**Muir 2011**), w sumie 6 badań porównujących trójlekową terapię z telaprewirem z terapią standardową (4 badania RCT + 2 badania bez randomizacji).

W badaniach bez randomizacji w przypadku populacji nieleczonej (Backus 2014) i populacji po niepowodzeniu leczenia (Backus 2014 i Muir 2011) główną analizę przeprowadzono w obrębie chorych, którzy nie kwalifikowali się do terapii trójlekowej w ramach obowiązującego programu lekowego, tj. chorych z włóknieniem wątroby < 2. stopnia w skali Scheuera. W związku z powyższym w badaniu Backus 2014 możliwe było wyróżnienie podgrupy chorych jedynie częściowo zgodnej z populacją docelową – u których wartość wskaźnika FIB-4 wynosiła $\leq 3,25$ (wartość skorelowana z włóknieniem wątroby w stopniu F0 do F2 w skali METAVIR lub F0 do F3 w skali Ishaka – podgrupa chorych częściowo odpowiadająca chorym niespełniającym kryteriów programu lekowego). Natomiast w badaniu Muir 2011 wyróżniono podgrupę chorych zgodną z docelową – z brakiem lub minimalnym włóknieniem (odpowiada włóknieniu < 2. stopnia w skali METAVIR lub Scheuera). Ponadto należy zaznaczyć, że w przypadku chorych wcześniej nieleczonych nie przedstawiono analiz w obrębie podgrup z genotypem CC lub CT interleukiny 28B.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pacjenci wcześniej nieleczeni				
ADVANCE (Jacobson 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Tibotec	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy, - podwójnie zaślepione, - wieloośrodkowe (123 ośrodki) - trójramienne - 24 lub 48 tygodni - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> grupa T12PR24/48: telaprewir + peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 12 tygodni następnie peg-IFN α-2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tygodni, w zależności od oceny kryteriów RGT grupa T8Pbo4PR24/48: telaprewir + peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 8 tygodni, następnie cztery tygodnie peg-IFN α-2a/rybawiryna + placebo grupa Pbo12PR48: peg-IFN α-2a/rybawiryna + placebo przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 36 tygodni Telaprewir podawany doustnie w dawce 750 mg co 8 godzin z jedzeniem, peg-IFN α -2a (Pegasys, Roche) podawany podskórnie raz na tydzień w dawce 180 μ g, rybawiryna (Copegus, Roche) podawana doustnie w dawce 1000 mg/dzień (u chorych z masą ciała < 75 kg), oraz 1200 mg (masa ciała ≥ 75); chorzy z grup T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48 spełniający kryterium braku RNA HCV w 4 oraz 12 tygodniu badania, kontynuowali leczenie terapią peg-IFN α -2a/rybawiryna do 24 tygodnia	<u>Kryteria włączenia:</u> zakażenie HCV-1 z objawami przewlekłego zapalenia wątroby potwierdzonego biopsją na rok przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani); wiek 18-70; brak zakażenia HBV (negatywny wynik badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa); brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2; całkowita liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$; stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl w przypadku kobiet, oraz ≥ 13 g/dl w przypadku mężczyzn <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana marskość wątroby; inne schorzenia wątroby; obecny rak wątrobowokomórkowy <u>Liczebność grup:</u> T12PR24/48 - 363; T8Pbo4PR24/48 - 364; Pbo12PR48 - 361 osób.	<u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowe:</u> odsetek chorych z brakiem obecności RNA HCV w 72 tygodniu badania, RVR, EVR, eRVR, ETR oraz 12 tygodni po ostatniej zaplanowanej dawce leków; odsetek chorych z nawrotem; odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia (z ang. virological failure) <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		leczenia, chorzy niespełniający tego kryterium (tzn. z obecnym RNA HCV w 4 lub 12 tygodniu leczenia) otrzymywali dodatkowo leczenie peg-IFN α -2a/rybawiryna przez kolejne 36 tygodni, do 48 tygodnia leczenia.		
PROVE2 (Hezode 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Inc.	- prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II; - wielośrodkowe (28 ośrodków we Francji Niemczech, UK oraz Austrii) - czteroramiennie; - podwójnie zaślepienie; - 12, 24 lub 48 tygodni leczenia + do 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12PR12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12P12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a • Pbo12PR48 (kontrola): 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a po-dawany podskórnie w dawce 180 μ g/tydzień, rybawiryna w dawce 1000 mg/dzień (masa ciała < 75kg) lub 1200 mg/dzień (masa ciała \geq 75kg)	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni; wiek 18-65 lat; wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu; brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono <u>Liczebność grup:</u> grupa T12PR24 - 81; grupa T12PR12 - 82; grupa T12P12 - 78; grupa Pbo12PR48 – 82 osoby.	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z RVR, EVR, ETR, oraz ocena obecności RNA HCV w różnych punktach czasowych badania; odsetek chorych z przełomem; odsetek chorych z nawrotem wirerii. <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia				
PROVE3* (MCHutchison 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, fazy II; - wielośrodkowe (53 ośrodki); - czteroramiennie; - częściowo podwójnie zaślepienie (przez pierwsze 24 tygodnie badania); - 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 lub 48 tygodni obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • T12Pbo12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, + 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna • T24PR48: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna • T24P24: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a • Pbo24PR48 (kontrola): 24 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1125 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a po-dawany podskórnie w dawce 180 μ g/tydzień, rybawiryna podawana doustnie 2 razy dziennie, dzienna dawka: 1000 mg/dzień u chorych o masie ciała < 75 kg, 1200 mg/dzień u pacjentów ważących \geq 75 kg	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po wcześniejszym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną; wiek 18-70 lat; ujemny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV oraz w kierunku przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV, z ang. Human Immunodeficiency Virus) typu 1 i 2; liczba neutrofilów \geq 1500/mm ³ oraz liczba płytek krwi \geq 100000/mm ³ ; prawidłowe stężenie bilirubiny; biopsja wątroby w okresie 3 lat przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby <u>Liczebność grup:</u> T12Pbo12PR24 - 115; T24PR48 - 113; T24P24 - 111; Pbo24PR48 – 114.	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych uzyskujących SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną – zmniejszenie stężenia HCV RNA o przynajmniej 2 log ₁₀ jednostek; odsetek chorych z przełomem; odsetek chorych z nawrotem wirerii <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa

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

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- Testowano hipotezę superiority			
REALIZE* (Zeuzem 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Tibotec i Vertex Pharmaceuticals	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, fazy III; - wielośrodkowe (17 krajów); - trójramienne; - podwójnie zaślepienie; - 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T12Pbo4PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna liPbo4T12PR48: 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna Pbo16PR48 (kontrola): 16 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna <p>Telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnie w dawce 180 μg raz w tygodniu, rybawiryna podawana doustnie w dawce 1000-1200 mg dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, niewykazujący trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) na wcześniejsze leczenie peg-IFN α-2a i rybawiryną, pomimo przyjęcia \geq 80% zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia; wykrywalne stężenie RNA HCV; wiek 18-70 lat; liczba neutrofilów \geq 1200/mm³ oraz płytek krwi \geq 90000/mm³; stężenie hemoglobiny \geq 12 g/dl (kobiety) lub \geq 13 g/dl (mężczyźni); biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy przez rozpoczęciem skriningu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby; choroba nowotworowa w aktywnym stadium</p> <p><u>Liczebność grup:</u> T12PPbo4R48 - 266; liPbo4T12PR48 - 264; Pbo16PR48 – 132.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (peg-IFN α-2a i rybawiryna) na wystąpienie SVR; odsetek chorych z niewykrywalnym RVR i RNA HCV w 8. tyg. leczenia; zmiana stężenia RNA HCV; odsetek chorych z nawrotem wiremii; z przełomem; z niepowodzeniem leczenia</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>
Muir 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Inc. i Tibotec	- prospektywne badanie otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej; - wielośrodkowe (28 ośrodków); - dwuramienne; - bez zaślepienia; - 24 lub 48 tygodni leczenia + 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T12PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (pod-grupa chorych z zerową odpowiedzią; podgrupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią, nieuzyskujących eRVR) T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (pod-grupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią uzyskujących eRVR) <p>Telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnie w dawce 180 μg/tydzień, rybawiryna podawana 2x/dobę w całkowitej dawce 1000 mg (m.c. < 75 kg) lub 1200 mg (m.c. \geq 75 kg)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z HCV-1 uczestniczący w grupach kontrolnych w jednym z 3 badań RCT: PROVE1, PROVE2, PROVE3; liczba neutrofilów \geq 1500/mm³, liczba płytek krwi \geq 9 x 10⁴/mm³; prawidłowe stężenie hemoglobiny</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zakażenie HBV i HIV; marskość wątroby</p> <p><u>Liczebność grup:</u> zerowa odpowiedź - 51; częściowa odpowiedź - 29; przełom - 8; nawrót - 29.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek chorych z nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym; odsetek chorych bez odpowiedzi; <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia				
Backus 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	- prospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną - wielośrodkowe (94 ośrodki w USA), - 24 lub 48 tyg. leczenia + \geq 12. tyg. obserwacji.	Schemat zależny od odpowiedzi wirusologicznej (RGT) – T12PR24/48 (okres leczenia 24 lub 48 tygodni, w tym 12 tygodni z telaprewirem Dawkowanie telaprewiru oraz boceprewiru zgodnie z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce leku	<p><u>Kryteria włączenia:</u> stwierdzana przez > 6 miesięcy obecność RNA HCV genotyp 1; stężenie RNA HCV \geq 5,0 log₁₀IU/ml; wiek 20-65 lat; masa ciała > 40, ale < 120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> marskość wątroby; stwierdzenie obecności antygenu HBs lub przeciwciał anti-HIV w surowicy; obecny lub występujący wcześniej rak wątrobowokomórkowy; możliwa współwystępująca inna choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, a alkoholowa choroba wątroby; choroba nerek (wyjściowy klirens kreatyniny \leq 50 ml/min; stężenie hemoglobiny < 12 g/dl; liczba neutrofilów < 1500/mm³; liczba płytek krwi < 100000/mm³</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 94 osoby</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> brak</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> obniżenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej</p>

* wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia do badania włączano subpopulację: bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z nawrotem choroby, częściowo reagujących na wcześniejsze leczenie

Tabela 17. Definicje punktów końcowych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie			
	ADVANCE	PROVE2	PROVE3	REALIZE
Odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR)*	+	+	+	+
Odsetek chorych z RVR	+	+		+
Odsetek chorych z eRVR	+			
Odsetek chorych z ETR	+	+		
Odsetek chorych z EVR	+	+		
Odsetek chorych z nawrotem zakażenia	+	+	+	+
Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia	+			+
Odsetek chorych z przełomem zakażenia		+	+	
Inny punkt końcowy	+	+	+	+

*dolny próg wykrywalności testów wykorzystanych w badaniach ADVANCE i PROVE2 wynosił 10 IU/ml

SVR – (ang. Sustained Virologic Response) trwała odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 24 tygodnie po zakończeniu terapii.

RVR – (ang. Rapid Virologic Response) szybka odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 4 tygodniu leczenia.

eRVR – (ang. Extended Rapid Virologic Response) niewykrywalne (<25 j.m./mL) RNA HCV zarówno w 4. jak i 12. tygodniu leczenia.

ETR – (ang. End of Treatment Response) odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w momencie zakończenia terapii.

EVR - (ang. Early Virologic Response) wczesna odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 12 tygodniu leczenia.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena wiarygodności wewnętrznej

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Tabela 16 zawiera omówienie metodyki badań w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań. Z uwagi na dużą dostępność wysokiej jakości badań randomizowanych, nie oceniono jakości badań obserwacyjnych, których metodyki nie opisano tak dokładnie jak miało to miejsce w przypadku badań RCT.

Ocena wiarygodności zewnętrznej

W jednym z badań RCT, badaniu ADVANCE, została włączona populacja polska. W badaniu wzięło udział 6 polskich ośrodków (Białystok, Czeladź, Kielce, Kraków, Łódź i Wrocław) na 123 ośrodki włączone do badania. Wyniki badania dla subpopulacji polskiej nie są wyszczególnione.

Źródło: 1) Analiza danych z rejestru SMPT. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich. Aestimio. Kraków 2012. 2) Analiza weryfikacyjna nr AOTM-RK-4351-1/2012.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- Populację wnioskowaną w niniejszym raporcie stanowią chorzy niekwalifikujący się do terapii trójlekowej w ramach aktualnego programu lekowego, o których rozszerzeniu ulega uzgodniony program lekowy, a więc pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem CT IL28B (rs12979860) i włóknieniem wątroby ≥ 2 wg Scheuera oraz chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem wątroby w stadium poniżej 2 wg Scheuera. Ponieważ kryteria te nie są zalecane przez wytyczne jako ograniczające do stosowania terapii trójlekowej, dostępne próby kliniczne przeprowadzono w populacji ogólnej. Z tego powodu wyjściowo nie zawężano ocenianej populacji do kryteriów populacji wnioskowanej, ale opisano wyniki w populacji ogólnej, a następnie oceniono wyniki w docelowych podgrupach. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały ocenione post hoc, a stopień zwłóknienia i polimorfizm IL28B nie były czynnikami stratyfikacyjnymi przy randomizacji. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je i wskazując na co najmniej nie niższą skuteczność;
- Ponieważ wspomniane kryteria nie są powszechnie stosowane do doboru chorych do leczenia, używane są jedynie przy okazji szerszej oceny skuteczności w zależności od wybranych czynników predykcyjnych, liczba badań prezentujących efektywność praktyczną w wybranych podgrupach była także ograniczona;
- Odnalezione badania kliniczne zostały przeprowadzone przed rejestracją inhibitorów proteazy wirusowej, analizowano w nich różne schematy leczenia, na tej podstawie wybrano optymalne postępowanie uwzględnione w ChPL. W analizowanych badaniach zastosowane schematy leczenia nie były w pełni zgodne z zalecanymi przez ChPL. W raporcie prezentowano grupy z najbardziej zbliżonym do zalecanego dawkowaniem;
- W badaniu PROVE3 w każdej z grup gdzie stosowano telaprewir, na początku leczenia chorym podawano dawkę inicjującą wynoszącą 1125 mg, nie wydaje się jednak, by mogło to w znaczący sposób wpłynąć na uzyskane wyniki. W badaniu REALIZE telaprewir dawковано już w zalecany sposób;
- W próbie Backus 2014 (populacja mieszana) przedstawiono wyniki w podgrupach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby – z wartością odcięcia wskaźnika FIB-4 na poziomie 3,25. Wskaźnik ten jest nieinwazyjną metodą oceny zwłóknienia wątroby, który uwzględnia aktywność ALT i AST, liczbę płytek krwi oraz wiek. W badaniach diagnostycznych wykonywanych celu potwierdzenia zaawansowanego zwłóknienia wątroby, tj. w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR lub F4-F6 w skali Ishaka wartość FIB-4 > 3,25 charakteryzuje dodatnia wartość predykcyjna na poziomie 82,1%. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy opisali tę populację jako chorych z marskością. Z tego względu wyniki próby Backus 2014 należy traktować z ostrożnością, ze względu na nieinwazyjny test użyty do określenia zwłóknienia wątroby oraz niejednoznaczność przełożenia wyników FIB4 na skalę METAVIR i Scheuera.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Tylko w jednym badaniu RCT dotyczącym pacjentów wcześniej nieleczonych zastosowano schemat dawkowania zgodny z zaleceniami ChPL (ADVANCE). W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, tylko w badaniu REALIZE zastosowano schemat dawkowania zbliżony do zaleceń ChPL, w którym pacjenci po 12 tygodniach terapii telaprewirem przez 4 tygodnie przyjmowali placebo w skojarzeniu z 48 tygodniową terapią peg-IFN α z rybawiryną.
- Oznaczanie obecności HCV RNA w surowicy we wszystkich włączonych badaniach prowadzone było co najmniej w punktach czasowych zgodnych z ChPL i pozwalających na wnioskowanie o dalszym leczeniu (zakończenie/kontynuacja terapii ze względu na zbyt niską/odpowiednią odpowiedź wirusologiczną pacjenta).
- Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej:
 - pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B, będącej przedmiotem niniejszej oceny.
- Brak możliwości zweryfikowania wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji:
 - pacjentów wcześniej leczonych przeciwwirusowo po niepowodzeniu terapii i niskim stopniem włóknienia (≤ 1 w skali Scheuera),
 - pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera i genotypem CT IL 28-B,
w oparciu o publikacje źródłowe badań włączonych do analizy wnioskodawcy.
- **Badania włączone do analizy wnioskodawcy, dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki nieopublikowanej analizy *post hoc*):**
 - pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo z włóknieniem wątroby w stopniu $\geq F2$ w skali METAVIR – badanie ADVANCE;
 - pacjenci wcześniej leczeni przeciwwirusowo po niepowodzeniu terapii m.in. z brakiem lub niskim włóknieniem wątroby w stopniu, F0–F1 w skali Metavir i 0-2 w skali Ishak, – badanie REALIZE; z brakiem lub minimalnym włóknieniem (włóknienie < 2 . stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR]) – badanie Muir 2011; z FIB-4 $\leq 3,25$ (odpowiada włóknieniu ≤ 2 . stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR], lub ≤ 3 . stopnia w skali Ishaka) – badanie Backus 2014.
- 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 i Ishaka), w porównaniu do skali użytej w opisie projektu programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).
- W analizie klinicznej wnioskodawca zaznaczył, że wyniki uzyskiwane w ww. skalach korelują ze sobą w ścisły sposób - tzn. u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w niniejszych skalach są zbliżone. Nie zmienia to jednak faktu, iż w ocenianym programie lekowym określono inne przedziały stopnia zwłóknienia wątroby (skala Scheuera) niż we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach (skala Metavir i Ishaka).
- Uzyskane na podstawie odnalezionych badań wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością, ze względu rozbieżności dotyczące definicji populacji w badaniach i populacji docelowej.
- Zasady przerwania leczenia telaprewirem określone w charakterystyce produktu leczniczego oraz obowiązującym programie lekowym różnią się od przyjętych w jednym z RCT (REALIZE). W ChPL oraz programie lekowym zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1000 j.m./ml w tygodniu 4. lub w tygodniu 12. przerwali leczenie. Z kolei w RCT REALIZE leczenie przerywano w przypadku wystąpienia RNA HCV > 100 j.m./ml w 4., 6. lub 8. tygodniu.
- Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny procedura randomizacji badania ADVANCE wydaje się właściwa, natomiast w publikacji źródłowej niniejszego badania brak jakiegokolwiek opisu procesu randomizacji, pomimo, że został on przedstawiony w protokole z badania dostępnym online (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, Jones 2011).
- Nie jest jasne, czy metoda randomizacji blokowej (ang. random permuted blocks) w badaniu REALIZE została przeprowadzona prawidłowo. Nie jest jasne, dlaczego pacjentów randomizowano w stosunku 2: 2: 1 do mniejszych subpodgrup w jednym z ramion badania w następstwie analizy

odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, *Jones 2011*).

- Nie jest jasne, czy wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do obu ramion badania ADVANCE była podobna. Według podmiotu odpowiedzialnego charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ADVANCE w obydwu ramionach leczenia nie różniła się istotnie w odniesieniu do głównych podstawowych cech demograficznych i obrazu klinicznego choroby, za wyjątkiem wskaźnika BMI, który różnił się istotnie statystycznie ($p = 0,02$) pomiędzy ramionami leczenia (mediana BMI 25,7 T12/PR vs 26,4 PLC/PR). Według opinii klinicznej jest mało prawdopodobne, aby BMI miało wpływ na szybkość wystąpienia SVR, ponieważ wskaźnik BMI dla obu grup znajduje się w normalnym zakresie. Podstawowe cechy demograficzne i choroby w obydwu ramionach leczenia zostały opisane przez autorów badania REALIZE jako zbliżone. Jednakże nie przewidziano analizy istotności statystycznej dla tych zmiennych, tym samym nie jest jasne, czy którykolwiek z różnic była istotna statystycznie (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, *Jones 2011*).
- Istnieją pewne nierówności w przerwaniu leczenia i powodach jego przerwania między porównywanymi grupami terapeutycznymi zarówno w badaniu ADVANCE jak i REALIZE. Jednakże nie analizowano poziomu istotności statystycznej niniejszych wartości, tym samym nie jest wiadome, czy te różnice są istotne statystycznie (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, *Jones 2011*).
- W badaniach ADVANCE i REALIZE przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów, w zależności od występowania podtypu genu IL-28B. Jednakże należy zauważyć, że są to analizy post-hoc z udziałem małej liczebnie grupy pacjentów i bez prawidłowej randomizacji (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, *Jones 2011*).
- Wszelkie dowody dla podgrup pacjentów (dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych) wyodrębnionych w zależności od genotypowania IL-28B, powinny być traktowane z ostrożnością, ponieważ nie zostały pierwotnie określone w badaniach oraz podlegają dużym brakom danych (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, *Jones 2011*).

Tabela 18. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT dot. telaprewiru)

ID badania	Klasyf. AOTM; JADAD	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup TLP vs kontrola	Czy liczebność grup była uzasadniona; Czy grupy były porównywalne	Typ analiz (oceniata populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (TLP vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
Pacjenci wcześniej nieleczeni									
ADVANCE	IIA 5	Tak; randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego, wskazano czynniki stratyfikacji (genotyp HCV – 1a,1b, nieznany; początkowe stężenie HCV RNA - $\geq 8 \times 10^5$ vs. $< 8 \times 10^5$ IU/ml)	podwójnie zaślepienie (placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia)	T12PR24/48 - 363; T8Pbo4PR24/48 - 364; Pbo12PR48 – 361	Tak, moc statystyczna 92%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak (brak wystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w 4, 12 lub pomiędzy 24 a 40 tygodniem terapii; ciężka wysypka, niedokrwistość)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	Grupy równoległe
PROVE2	IIA 5	Tak; randomizacja w stosunku 1:1:1:1 przy pomocy systemu telefonicznego; czynniki stratyfikacji (rasa – czarna vs inna, masa ciała >75 kg vs ≤ 75 kg)	podwójnie zaślepienie (placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia)	grupa T12PR24 - 81; grupa T12PR12 - 82; grupa T12P12 - 78; grupa Pbo12PR48 – 82	Tak, moc statystyczna 80%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, ogólnie działania niepożądane, (12% vs. 7%)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii									
PROVE3	IIA 5	Tak; randomizacja z czynnikami stratyfikacji (rasa – czarna vs. Inna, odpowiedź wirusologiczna – tak vs. nie)	częściowo podwójnie zaślepienie (przez pierwsze 24 tygodnie badania)	T12Pbo12PR24 - 115; T24PR48 - 113; T24P24 - 111; Pbo24PR48 – 114.	Tak, moc statystyczna 90%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, ogólnie działania niepożądane (15% vs. 4%), wyraźnie częstsze w grupie leczonej TLP	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	Grupy równoległe
REALIZE	IIA 5	Tak; randomizacja centralna blokowa w stosunku 2:2:1	podwójnie zaślepienie	T12PPbo4R48 - 266; liPbo4T12PR48 - 264; Pbo16PR48 – 132.	Tak, moc statystyczna 90%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co naj-mniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak działania niepożądane (13% vs. 3%) wyraźnie częstsze w grupach leczonej TLP	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezy ilościowe (metaanaliza).

Wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR - ryzyko względne, RB - korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych: NNT/NNH. Dane ciągle oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

Heterogeniczność wyników analizowanych badań oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza kliniczna wnioskodawcy (AKL) jest analizą rozbudowaną, która skupia się na pokazaniu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii trójlekowej, z zastosowaniem telaprewiru (pegINF + RBV + TRV), 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 7.11.2012 r. nr AOTM-RK-4351-1/2012, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir), w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji postanowiono przedstawić jedynie wyniki z tych badań, które są powiązane z wnioskowanym rozszerzeniem populacji w stosunku do zaakceptowanego/aktualnego programu lekowego, tj.:

- pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo z włóknieniem 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.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru 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 niepublikowanej analizy *post hoc*.

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

3.3.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Telaprewir + PegINF + RBV vs PLC + PegINF + RBV

Dane do analizy skuteczności zaczerpnięto z badania ADVANCE i PROVE2 (badania z randomizacją)

Tabela 19. Odsetek chorych z SVR; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; populacja chorych wcześniej nie leczona; badania ADVANCE i PROVE2

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RB [95% CI]
		TVR	PR48	
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w populacji osób z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera*				
T12PR24/48	ADVANCE	162/229 (70,7%)	91/214 (42,5%)	1,66 (1,40; 2,00); NNT = 4 (3; 6)
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w populacji osób o genotypie IL 28-B – C/T				
T12PR24/48	ADVANCE	48/68 (71%)	20/80 (25%)	2,82 (1,91; 4,30); NNT = 3 (2; 4)
T12PR24	PROVE2	12/18 (67%)	5/16 (31%)	2,13 (1,04; 4,94); NNT = 3 (2; 81)

* włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość wątroby;

Wyniki badania ADVANCE i PROVE2 (patrz powyższa tabela), sugerują, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegINF+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR):

- w populacji osób z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera:
 - RB [95%CI] = 1,66 (1,40; 2,00), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24/48

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

- w populacji osób o genotypie IL 28-B rs 12979860 – C/T
 - RB [95%CI] = 2,82 (1,91; 4,30), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24/48 oraz
 - RB [95%CI] = 2,13 (1,04; 4,94), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24.

Tabela 20. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA w danym punkcie czasowym; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; populacja chorych wcześniej nie leczona; badania ADVANCE i PROVE2

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)		RB [95% CI]
		TVR	PR48	
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewykrywalnego stężenia HCV RNA 4. tygodniu leczenia (RVR) w populacji osób o genotypie IL 28-B – C/T				
T12PR24/48	ADVANCE	41/68 (60%)	2/80 (2%)	24,12 (6,86; 88,55); NNT = 2 (2; 3)
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR) w populacji osób o genotypie IL 28-B – C/T				
T12PR24/48	ADVANCE	39/68 (57%)	2/80 (2%)	22,94 (6,52; 84,35); NNT = 2 (2; 3)

Wyniki badania ADVANCE i PROVE2 (patrz powyższa tabela), sugerują, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegIFN+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia:

- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR):
 - w populacji osób o genotypie IL 28-B rs 12979860 – C/T
 - RB [95%CI] = 24,12 (6,86; 88,55), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24/48
- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR)
 - w populacji ogólnej osób o genotypie IL 28-B rs 12979860 – C/T
 - RB [95%CI] = 22,94 (6,52; 84,35), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24/48.

Telaprewir + PegIFN + RBV – dodatkowa ocena skuteczności klinicznej

Dane do analizy skuteczności zaczerpnięto z badania Backus 2014 (badanie bez randomizacji).

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z SVR12; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014

Badanie	Populacja	Liczba chorych	Chorzy z SVR12 (%)
Backus 2014	Chorzy z FIB-4 >3,25 (METAVIR F3-F4 lub Ishak F4-F6)	43	19 (44%)

W przypadku podgrupy z włóknieniem wątroby w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR lub Ishak F4-F6, SVR12 wystąpiła u 44% chorych otrzymujących telaprewir + peg-IFN α-2a + rybawirynę.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy wcześniej nieleczeni; badanie Backus 2014

Badanie	Populacja	Punkt czasowy okresu leczenia, n/N (%)		
		4. tydz.	12. tydz.	24. tydz.
Backus 2014	Chorzy z FIB-4 >3,25 (odpowiada włóknieniu METAVIR F3-F4 lub Ishak F4-F6)	0/38 (0%)	2/38 (5%)	3/38 (8%)

W przypadku podgrupy z włóknieniem wątroby w stopniu F3 lub F4 w skali METAVIR lub Ishak F4-F6, wirusologiczne kryteria przerwania terapii wystąpiły u około 5% w 12. tygodniu i u 8% w 24. tygodniu; żaden z pacjentów nie przerwał leczenia w 4. tygodniu.

3.3.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Telaprewir + PegIFN + RBV vs PLC + PegIFN + RBV

Dane do analizy skuteczności zaczerpnięto z badania REALIZE i PROVE3 (badania z randomizacją)

Tabela 23. Odsetek chorych z SVR24; telaprewir + peg-IFN + RBV vs PR48; populacja chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; badania PROVE3 i REALIZE

Schemat leczenia	Badanie	Liczebność grup n/N (%)	RB [95% CI]
------------------	---------	-------------------------	-------------

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

		TVR	PR48	
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w populacji osób z włóknieniem < 2 w skali Scheuera*				
T12PR24	PROVE3	16/26 (62%)	5/33 (15%)	4,06 (1,83; 9,66); NNT = 3 (2; 5)
T12PR48	REALIZE	35/51 (69%)	7/35 (20%)	3,43 (1,84; 6,98); NNT = 3 (2; 4)
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w populacji osób z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii z włóknieniem < 2 w skali Scheuera*				
T12PR48	REALIZE	5/7 (71,4%)	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); NNT = 2 (2; 3)
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w populacji osób z brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii z włóknieniem < 2 w skali Scheuera*				
T12PR48	REALIZE	1/10 (10,0%)	0/5 (0%)	1,57 (0,15; 18,27); NS
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR24 w populacji osób z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii z włóknieniem < 2 w skali Scheuera*				
T12PR48	REALIZE	29/34 (85,3%)	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); NNT = 2 (2; 5)

* brak lub minimalne włóknienie;

Wyniki badania PROVE3 i REALIZE (patrz powyższa tabela), sugerują, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegIFN+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24):

- w populacji osób z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera):
 - RB [95%CI] = 4,06 (1,83; 9,66), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR24 oraz
 - RB [95%CI] = 3,43 (1,84; 6,98), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR48.
- w populacji osób z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera):
 - RB [95%CI] = 15,4 (1,97; 149,65), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR48
- w populacji osób z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera):
 - RB [95%CI] = 2,44 (1,45; 4,76), w populacji poddanej schematowi leczenia T12PR48.

Natomiast nie uzyskano istotnych statystycznie wyników świadczących o tym, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24) w populacji osób z brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera).

Telaprewir + PegIFN + RBV – dodatkowa ocena skuteczności klinicznej

Dane do analizy skuteczności zaczerpnięto z badania Backus 2014 i Muir 2011 (badania bez randomizacji).

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z SVR; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badania Backus 2014 i Muir 2011

Badanie	Populacja		Liczba chorych	Chorzy z SVR12 (%)	
SVR24					
Muir 2011*	Łącznie		29	18 (62%)	
	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	brak odpowiedzi	ogółem	11	1 (9%)
			schemat T12PR24	5	1 (20%)
			schemat T12PR48	6	0 (0%)
	częściowa odpowiedź		8	7 (88%)	
	nawrót wiremii		8	8 (100%)	
	przełom wirusologiczny		2	2 (100%)	
SVR12					
Backus 2014**	Łącznie		54	33 (61%)	
	Przyczyna niepowodzenia wcześniejszego leczenia	brak odpowiedzi	17	4 (24%)	
		częściowa odpowiedź	14	10 (71%)	
		nawrót wiremii	23	19 (83%)	

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

* chorzy z badania Muir 2011 z brakiem lub minimalnym włóknieniem (włóknienie < 2. stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR]);
 **chorzy z badania Backus 2014 z FIB-4 \leq 3,25 (odpowiada włóknieniu \leq 2. stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR], lub \leq 3. stopnia w skali Ishaka);

Trwałą odpowiedź wirusologiczną 24. tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24) z udziałem telaprewiru odnotowano u 62% chorych z brakiem lub minimalnym włóknieniem (Muir 2011). W przypadku chorych z badania Backus 2014 z FIB-4 \leq 3,25, odnotowano podobną częstość występowania SVR12 (61%). Wyniki te wskazują na utrzymywanie się w skuteczności klinicznej telaprewiru podawanego z rybawiryną w obrębie analizowanych chorych.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły wirusologiczne kryteria przerwania leczenia; telaprewir + terapia standardowa; chorzy po niepowodzeniu leczenia; badanie Backus 2014

Badanie	Populacja	Punkt czasowy okresu leczenia, n/N (%)		
		4. tydz.	12. tydz.	24. tydz.
Backus 2014	Chorzy z FIB-4 \leq 3,25 (odpowiada włóknieniu \leq 2. stopnia w skali Scheuera [lub METAVIR], lub \leq 3. stopnia w skali Ishaka)	6/57 (11%)	3/57 (6%)	3/57 (6%)

Odsetek chorych z FIB-4 \leq 3,25, którzy przerwali leczenie z powodu niskiej skuteczności (spełnienie określonych kryteriów wirusologicznych) był niewielki i w zależności od punktu czasowego wynosił od 6% do 11%.

3.3.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Poniżej z uwagi na komentarz zawarty w tabeli 14. AWA, zestawiono dodatkowe dane z badania Backus 2014 w szczególności dotyczące porównania telaprewiru z boceprewirem.

Backus 2014

Materiał i metoda:

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną porównano skuteczność i bezpieczeństwo boceprewiru (n = 661) i telaprewiru (n = 198) – obie terapie w skojarzeniu z peginterferon α (PegIFN α) i rybawiryną (RBV) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dawkowanie telaprewiru oraz boceprewiru było zgodne z zaleceniami FDA zamieszczonymi w ulotce leków. Wśród ocenianych punktów końcowych był odsetek chorych z SVR, oraz hematologiczne działania niepożądane.

Poniżej zestawiono wyjściową charakterystykę pacjentów.

Tabela 26. Wyjściowa charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie PegIFN α i RBV oraz boceprewir lub telaprewir

	Boceprewir, n = 661	Telaprewir, n = 198
Wiek (lata)	57 \pm 6	58 \pm 5
Wiek \geq 60 lat	33%	41%
Płeć (męska)	95%	97%
BMI (kg/m ²)	28 \pm 5	29 \pm 5
BMI \geq 30 kg/m ²	36%	40%
Włóknienie		
FIB-4 >3.25*	27%	44%
Cukrzyca	23%	29%
Pcjenci leczeni uprzednio	41%	51%
Pcjenci leczeni uprzednio, w tym:		
Pcjenci nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie	23%	38%
Pcjenci reagujący częściowo na wcześniejsze leczenie	26%	27%
Pcjenci z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu	43%	33%

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

Pcjenci nieokreśleni	8%	2%
Genotyp HCV		
1a	58%	49%
1b	24%	26%
1 (nieokreślony)	19%	25%

*FIB-4 > 3,25 (wartość skorelowana z włóknieniem wątroby w stopniu F3 do F4 w skali METAVIR lub F4 do F6 w skali Ishaka).

Wyniki:

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) wystąpiła u 50% otrzymujących schemat z udziałem boceprewiru i u 52% z udziałem telaprewiru ($p = 0,72$). Ponadto nie odnotowano istotnych różnic dla ocenianego punktu końcowego – SVR wśród podgrup pacjentów otrzymujących schemat z boceprewirem i telaprewirem: z włóknieniem wątroby (37% vs. 39%, $p = 0,94$), nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie (23% vs. 18%; $p = 0,81$), reagujących częściowo na wcześniejsze leczenie (39% vs. 58%; $p = 0,15$), z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu (60% vs. 77%; $p = 0,11$). Odsetek wcześnie przerwanych terapii odpowiednio dla grupy otrzymującej schemat z boceprewirem i telaprewirem wyniósł: 31% vs. 28% w 24. tygodniu ($p = 0,46$) i 54% vs. 45% w 48. tygodniu leczenia ($p = 0,14$).

Tabela 27. Trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjentów leczonych boceprewirem lub telaprewirem (w skojarzeniu z PegIFN α i rybawiryną)

Populacja	Boceprewir (n/N)	Telaprewir (n/N)	p
Łącznie	50% (322/644)	52% (99/191)	0,72
Bez włóknienia wątroby	55% (258/473)	62% (66/106)	0,18
Z włóknieniem wątroby	37% (64/171)	39% (33/85)	0,94
Wcześniej nieleczeni	53% (199/375)	55% (52/94)	0,78
Wcześniej nieleczeni, bez włóknienia wątroby	57% (159/277)	65% (33/51)	0,41
Wcześniej nieleczeni, z włóknieniem wątroby	41% (40/98)	44% (19/43)	0,85
Nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie	23% (14/62)	18% (7/38)	0,81
Nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, bez włóknienia wątroby	27% (11/41)	24% (4/17)	1,00
Nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, z włóknieniem wątroby	14% (3/21)	14% (3/21)	1,00
Reagujący częściowo na wcześniejsze leczenie	39% (27/70)	58% (15/26)	0,15
Reagujący częściowo na wcześniejsze leczenie, bez włóknienia wątroby	47% (24/51)	71% (10/14)	0,19
Reagujący częściowo na wcześniejsze leczenie, z włóknieniem wątroby	16% (3/19)	42% (5/12)	0,24
Z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu	60% (71/119)	77% (24/31)	0,11
Z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu, bez włóknienia wątroby	63% (57/91)	83% (19/23)	0,12
Z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu, z włóknieniem wątroby	50% (14/28)	62% (5/8)	0,82

Odsetek hematologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących schemat z boceprewirem i telaprewirem wyniósł: anemia 59% vs. 51%; $p = 0,30$, małopłytkowość 41% vs. 48%; $p = 0,26$; neutropenia 41% vs. 27%; $p = 0,04$.

Tabela 28. Hematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych boceprewirem lub telaprewirem (w skojarzeniu z PegIFN α i rybawiryną)

	Boceprewir, n = 661	Telaprewir, n = 198	p
Anemia			
Nadir Hemoglobiny (g/dL)			0,42
Stopień 1: Hemoglobina 8-9,9	40%	48%	
Stopień 2: Hemoglobina 6,5-7,9	51%	40%	
Stopień 3: Hemoglobina \geq 10	7%	10%	
Stopień 4: Hemoglobina <6,5	1%	1%	
Dni od zastosowania DAA do nadir hemoglobiny	123 \pm 77	118 \pm 85	0,65
Otrzymujący ESA	30%	28%	0,51
Otrzymujący zmniejszone dawki rybawiryny	41%	25%	0,0001
Otrzymujący zmniejszone dawki rybawiryny i ESA	18%	12%	0,051
Poddani transfuzji krwi	7%	9%	0,40
Małopłytkowość			
Nadir liczby płytek krwi (K/IL)			0,26
Stopień 1: Płytki krwi \geq 75	59%	51%	
Stopień 2: Płytki krwi 50-74,9	21%	19%	
Stopień 3: Płytki krwi 5-49,9	16%	22%	
Stopień 4: Płytki krwi <25	4%	7%	
Dni od zastosowania DAA do nadir płytek krwi	136 \pm 82	120 \pm 86	0,17
Poddani transfuzji płytek krwi	1%	1%	0,43
Neutropenia			
Nadir ANC (cells/ μ L)			0,08
Stopień 2: \geq 750	59%	73%	
Stopień 3: 500-749	24%	15%	
Stopień 4: <500	17%	12%	
Dni od zastosowania DAA do nadir ANC	121 \pm 78	153 \pm 90	0,007
Otrzymujący GCSF	11%	2%	0,0002

ANC – całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych; ESA – czynniki stymulujące erythropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents); GCSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor); DAA – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym; nadir – najniższy poziom.

Wnioski autorów:

Uzyskanie długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej było bardziej prawdopodobne po zastosowaniu schematu z udziałem telaprewiru w porównaniu do schematu opartego o boceprewir.

Jednakże odsetek wcześniej przerwanych terapii i częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych były podobne.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, bóle odbytu, świąd i wysypka.

3.3.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Telaprewir + PegINF + RBV vs PLC + PegINF + RBV

Dane do analizy bezpieczeństwa zaczerpnięto z badania ADVANCE i PROVE2 (badania z randomizacją)

W badaniach ADVANCE i PROVE2 porównywano stosowanie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną ze standardową terapią (peg-IFN i rybawiryna).

W poszczególnych badaniach przedstawiano dane dotyczące działań niepożądanych, które wystąpiły u określonego odsetka pacjentów w jednej z grup – u przynajmniej 10% i 20% chorych odpowiednio w badaniach ADVANCE i PROVE2. Ponadto w próbie ADVANCE dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zamieszczano w publikacji, jeśli wystąpiły łącznie przynajmniej u 3 pacjentów w trakcie leczenia. Dane były zbierane w trakcie okresu leczenia oraz dalszej obserwacji. W raporcie uwzględniono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w badaniach.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach porównujących schematy z telaprewirem i bez

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH / NNT (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV	
Poważne działania niepożądane				
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	33/363 (9%)	24/361 (7%)	1,37 (0,83; 2,26) ; NS
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	8/363 (2%)	4/361 (1%)	1,99 (0,64; 6,17); NS
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	0/361 (0%)	4,97 (0,45; 55,27); NS
Zapalenie tkanki łącznej	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zapalenie płuc	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	0/361 (0%)	2,98 (0,25; 36,24); NS
Omdlenia	ADVANCE T12PR24/48	3/363 (1%)	0/361 (0%)	6,96 (0,65; 74,31); NS
Zaburzenia psychiatryczne	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	3/361 (1%)	0,66 (0,13; 3,30); NS
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	3/361 (1%)	0,66 (0,13; 3,30); NS
Zaburzenia związane z sercem	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	2/361 (1%)	0,99 (0,18; 5,61); NS
Choroby oczu	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	0/361 (0%)	4,97 (0,45; 55,27); NS
Zaburzenia naczyniowe	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS
Ciężkie działania niepożądane	PROVE2 T12PR24	13/81 (16%)	13/82 (16%)	1,01 (0,51; 2,02); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych				
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	36/363 (10%)	26/361 (7%)	1,38 (0,85; 2,22); NS
	PROVE2 T12PR24	11/81 (13,6%)	6/82 (7,3%)	1,86 (0,75; 4,66); NS
Wysypka lub świąd	ADVANCE T12PR24/48	5/363 (1,4%)	Bd/361	-
	PROVE2 T12PR24	12/81 (7%)	Bd/82	-
Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych				
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	41/363 (11%)	3/361 (1%)	13,59 (4,53; 41,17); 10 (8; 14)
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	24/363 (7%)	2/361 (1%)	11,93 (3,16; 45,39); 17 (11; 28)
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	13/363 (4%)	0/361 (0%)	26,85 (2,75; 264,59); 28 (16; 44)
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej				
Ogółem	PROVE2 T12PR24	74/81 (91%)	60/82 (73%)	1,25 (1,09; 1,47); 6 (4; 15)
3. stopnia	PROVE2 T12PR24	7/81 (9%)	0/82 (0%)	15,18 (1,55; 152,46); NNT = 12 (6; 26)
Świąd	ADVANCE T12PR24/48	181/363 (50%)	131/361 (36%)	1,37 (1,16; 1,63); 8 (5; 16)
	PROVE2 T12PR24	41/81 (51%)	29/82 (35%)	1,43 (1,00; 2,07); 7 (4; 15907)

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

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH / NNT (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV	
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	133/363 (37%)	88/361 (24%)	1,50 (1,20; 1,89); 9 (6; 18)
	PROVE2 T12PR24	40/81 (49%)	29/82 (35%)	1,40 (0,97; 2,03); NS
Ciężka wysypka	ADVANCE T12PR24/48	22/363 (6%)	4/361 (1%)	5,47 (2,00; 15,08); 21 (13; 42)
	PROVE2 T12PR24	6/81 (7%)	0/82 (0%)	13,16 (1,33; 133,18); 14 (7; 37)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Nudności	ADVANCE T12PR24/48	156/363 (43%)	112/361 (31%)	1,39 (1,14; 1,68); 9 (6; 21)
	PROVE2 T12PR24	39/81 (48%)	33/82 (40%)	1,20 (0,85; 1,70); NS
Wymioty	ADVANCE T12PR24/48	55/363 (15%)	38/361 (11%)	1,44 (0,98; 2,12); NS
Żylaki odbytu	ADVANCE T12PR24/48	43/363 (12%)	13/361 (4%)	3,29 (1,82; 5,97); 13 (9; 23)
Dyskomfort w okolicy odbytu	ADVANCE T12PR24/48	46/363 (13%)	13/361 (4%)	3,52 (1,96; 6,36); 12 (8; 20)
Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego				
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	135/363 (37%)	70/361 (19%)	1,92 (1,50; 2,46); 6 (5; 9)
	PROVE2 T12PR24	22/81 (27%)	14/82 (17%)	1,59 (0,89; 2,88); NS
Pacjenci u których konieczne było przetoczenie krwi	ADVANCE T12PR24/48	17/363 (5%)	6/361 (2%)	2,82 (1,16; 6,87);
Ciężka niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	33/363 (9%)	7/361 (2%)	4,69 (2,15; 10,28) 14 (10; 25)
	PROVE2 T12PR24	3/81 (4%)	2/82 (2%)	1,52 (0,31; 7,46); NS
Neutropenia	ADVANCE T12PR24/48	51/363 (14%)	68/361 (19%)	0,75 (0,54; 1,04); NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	ADVANCE T12PR24/48	61/363 (17%)	86/361 (24%)	0,71 (0,53; 0,94)
	PROVE2 T12PR24	15/81 (19%)	21/82 (26%)	0,72 (0,40; 1,29); NS
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				
Ogółem	PROVE2 T12PR24	27/81 (33%)	44/82 (54%)	0,62 (0,43; 0,89)
Ból mięśni	ADVANCE T12PR24/48	54/363 (15%)	77/361 (21%)	0,70 (0,51; 0,95)
	PROVE2 T12PR24	11/81 (14%)	17/82 (21%)	0,66 (0,33; 1,29); NS
Ból pleców	ADVANCE T12PR24/48	28/363 (8%)	43/361 (12%)	0,65 (0,41; 1,01); NS
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe				
Ogółem	PROVE2 T12PR24	10/81 (12%)	20/82 (24%)	0,51 (0,25; 0,99) NNT = 9 (5; 884)
Zmniejszenie łaknienia	ADVANCE T12PR24/48	53/363 (15%)	39/361 (11%)	1,35 (0,92; 1,99); NS
	PROVE2 T12PR24	5/81 (6%)	16/82 (20%)	0,32 (0,12; 0,79); NNT = 8 (5; 31)
Zakażenia	ADVANCE T12PR24/48	103/363 (28%)	136/361 (38%)	0,75 (0,61; 0,93) NNT = 11 (95% CI: 7; 41)
Choroby oczu	ADVANCE T12PR24/48	88/363 (24%)	65/361 (18%)	1,35 (1,01; 1,79); NNT = 17 (9; 349)
Zgony	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (0,6%)	1/361 (0,3%)	1,99 (0,26; 15,14); NS

Poza tym odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: zmęczenie, choroby grypopodobne, gorączka, astenia, drażliwość, dreszcze, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, suchość skóry, utrata włosów, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból głowy, zawroty głowy, leukopenia, bezsenność, depresja, niepokój, zaburzenia wagi, złe samopoczucie, duszność, zapalenie jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zwiększenie stężenia kwasu hialuronowego lub trójglicerydów w osoczu.

Poważne działania niepożądane

W badaniu ADVANCE i PROVE2 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (IS) w ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (w tym: ogółem, niedokrwistość, wysypka, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, omdlenia, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia związane z sercem, choroby oczu, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia naczyniowe, ciężkie działania niepożądane) pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu ADVANCE i PROVE2 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (IS) w ryzyku wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią.

W badaniu ADVANCE leczenie z powodu wysypki lub świądu zakończyło 1,4% chorych z grupy T12PR24/48. W badaniu PROVE2 odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wysypki lub świądu wyniósł 7%.

Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych

W badaniu ADVANCE ogółem 11% chorych w grupie T12PR24/48 zakończyło przyjmowanie telaprewiru, natomiast w grupie kontrolnej odsetek pacjentów przerywających stosowanie placebo wynosił 1%. Zakończenie leczenia telaprewirem/placebo z powodu działań niepożądanych ogółem 13,59 (95% CI: 4,53; 41,17), NNH = 10 (95% CI: 8; 14); z powodu wysypki 11,93 (95% CI: 3,16; 45,39), NNH = 17 (95% CI: 11; 28); z powodu niedokrwistości 26,85 (95% CI: 2,75; 264,59), NNH = 28 (95% CI: 16; 44) było IS większe w grupie otrzymującej leczenie telaprewirem niż w grupie kontrolnej.

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

W próbie klinicznej PROVE2 w grupie otrzymującej standardową terapię wraz telaprewirem ryzyko wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej ogółem było IS wyższe, niż w grupie otrzymującej standardową terapię, RR = 1,25 (95% CI: 1,09; 1,47), NNH = 6 (95% CI: 4; 15).

Zaburzenia skórne w 3. stopniu ciężkości występowały IS częściej w przypadku grupy przyjmującej T12PR24: RR = 15,18 (95% CI: 1,55; 152,46); NNT = 12 (95% CI: 6; 26).

W badaniach ADVANCE i PROVE2 wykazano IS większe ryzyko wystąpienia świądu u chorych leczonych telaprewirem skojarzonym ze standardową terapią w porównaniu do grupy kontrolnej. Występował on u 50-51% chorych w grupach telaprewiru i u 35-36% pacjentów w grupach kontrolnych. Ryzyko względne wystąpienia świądu w grupie T12PR24/48 badania ADVANCE (grupa o najbardziej zgodnym schemacie dawkowania) wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,37 (95% CI: 1,16; 1,63), NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

Ryzyko wystąpienia wysypki w grupie chorych otrzymujących T12PR24/48 było IS większe w porównaniu do grupy kontrolnej (ADVANCE) RR = 1,50 (95% CI: 1,20; 1,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 18). W badaniu PROVE2 nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą otrzymującą telaprewir a placebo.

Częstość występowania ciężkiej wysypki była IS większa w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych. Ryzyko względne jej wystąpienia w grupie T12PR24/48 badania ADVANCE w stosunku do grupy kontrolnej wyniosło 5,47 (95% CI: 2,00; 15,08), NNT = 21 (95% CI: 13; 42).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniu ADVANCE wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia nudności jest IS większe u chorych przyjmujących telaprewir niż w grupie kontrolnej: RR = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), NNH = 9 (95% CI: 6; 21). W badaniu PROVE2 nie wykazano różnic IS dla wystąpienia nudności.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów było podobne pomiędzy ocenianymi grupami w badaniu ADVANCE – brak IS różnic.

W badaniu ADVANCE prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków odbytu u chorych poddanych terapii telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną było IS większe niż u chorych leczonych standardową terapią: RR = 3,29 (95% CI: 1,82; 5,97), NNH = 13 (95% CI: 9; 23).

Dyskomfort w okolicy odbytu odnotowano u 13% i 4% chorych odpowiednio z grup T12PR24/48, i PR48 – różnice IS RR = 3,52 (95% CI: 1,96; 6,36), NNH = 12 (95% CI: 8; 20).

Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego

W badaniu ADVANCE ryzyko wystąpienia niedokrwistości okazało się IS większe w grupie T12PR24/48 w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 1,92 (95% CI: 1,50; 2,46).

W badaniu ADVANCE przetoczenie krwi z powodu niedokrwistości – podczas leczenia, było konieczne u 4,7% chorych z grupy T12PR24/48 i u 1,7% w grupie PR48. Różnica pomiędzy grupami była IS: RR = 2,82 (95% CI: 1,16; 6,87); NNT = 34 (95% CI: 17; 199).

W badaniu ADVANCE w grupie T12PR24/48 ryzyko wystąpienia ciężkiej niedokrwistości było IS częściej niż w grupie kontrolnej RR = 4,69 (95% CI: 2,15; 10,28), NNH = 14 (95% CI: 10; 25). W badaniu PROVE2 różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były IS.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie wykazano IS różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia kaszlu w grupie z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej (PROVE2).

Wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia kaszlu w grupie T12PR24/48 wobec grupy kontrolnej (badanie ADVANCE), RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94).

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej ogółem było IS mniejsze w grupie T12PR24 w porównaniu z grupą PR48 RR= 0,62 (95% CI: 0,43; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 20).

W obu analizowanych badaniach odsetek chorych z bólem mięśni był mniejszy w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych, istotny statystycznie wynik uzyskano dla porównania T12PR24/48 vs PR48 (ADVANCE), RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 118).

Odsetek chorych z bólem pleców był mniejszy w grupie z telaprewirem niż w grupie kontrolnej, jednak nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych ogółem było IS mniejsze w grupie T12PR24 niż w grupie PR48, RR = 0,51 (95% CI: 0,25; 0,99), NNT = 9 (95% CI: 5; 884) (PROVE2).

W badaniu ADVANCE prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia łaknienia nie różniło się IS pomiędzy grupami. Istotny statystycznie wynik uzyskano dla porównania grup T12PR24 vs PR48 w próbie PROVE2 – ryzyko wystąpienia zmniejszenia łaknienia było o 68% mniejsze w grupie z telaprewirem w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,79), NNT = 8 (95% CI: 5; 31).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia było o 25% mniejsze u chorych otrzymujących telaprewir w porównaniu z grupą kontrolną RR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93), NNT = 11 (95% CI: 7; 41) (ADVANCE).

Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby oczu było IS większe w grupie T12PR24/48 niż w PR48, RR = 1,35 (95% CI: 1,01; 1,79), NNH = 17 (95% CI: 9; 349).

Zgony

W badaniu ADVANCE w grupie PR48 jeden pacjent popełnił samobójstwo w trakcie leczenia, w grupie T12PR24/48 odnotowano 2 zgony, jeden w wyniku samobójstwa, a drugi z powodu zakażenia HCV i choroby wątroby (wyniki nie były istotne statystycznie).

3.3.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Telaprewir + PegINF + RBV vs PLC + PegINF + RBV

Dane do analizy bezpieczeństwa zaczerpnięto z badania REALIZE i PROVE3 (badania z randomizacją).

Ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i rybawiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją, PROVE3 i REALIZE, opisanych odpowiednio w publikacjach McHutchison 2010 i Zeuzem 2011.

Ocena bezpieczeństwa była wykonywana w trakcie wizyt kontrolnych oraz 2 (PROVE3) i 4 tygodnie (REALIZE) po przyjęciu ostatniej dawki leku. Ponadto w próbie REALIZE podano informację, że poważne działania niepożądane były monitorowane przez cały okres obserwacji.

W publikacji Zeuzem 2011 zebrano dane dotyczące poważnych działań niepożądanych odnotowanych przynajmniej u dwóch chorych w którejkolwiek z grup, natomiast w suplemencie zamieszczono dane dla działań niepożądanych odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych w jednej z grup. W przypadku badania PROVE3 większość działań niepożądanych raportowano w przypadku, gdy wystąpiły u przynajmniej 15% chorych w jednej z rozpatrywanych grup, za wyjątkiem takich działań niepożądanych jak zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, żylaki odbytu, świąd, zdarzenia związane z wysypką, łysienie, bezsenność oraz niedokrwistości, które przedstawiono, gdy częstość ich występowania była wyższa o 10 punktów procentowych w przynajmniej jednej z grup telaprewiru, wobec grupy kontrolnej (Pbo24PR48).

W obydwu badaniach do analizy bezpieczeństwa włączano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków. Według ChPL telaprewir należy podawać przez 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (bez okresu wprowadzającego), a następnie kontynuować leczenie standardową terapią bez telaprewiru. W związku z powyższym do przeprowadzanych metaanaliz włączano

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

dane z grup, w których telaprewir podawano 12 tygodni i porównywano z kontrolą bez tego leku, odpowiednio T12Pbo12PR24 vs Pbo24PR48 z badania PROVE3 i T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 z próby REALIZE.

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH / NNT (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV	
Przedwczesne zakończenie leczenia				
Bez względu na przyczynę	REALIZE T12PR48	51/266 (19%)	44/132 (33%)	0,58 (0,41; 0,81) 8 (5; 20)
	PROVE3 T12PR24	29/115 (25%)	78/114 (68%)	0,37 (0,26; 0,51) 3 (2; 4)
Z powodu wystąpienia reguł przerwania leczenia (poza przełomem wirusologicznym)	PROVE3 T12PR24	5/115 (4%)	66/114 (58%)	0,08 (0,03; 0,18); 2 (2; 3)
Z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego	PROVE3 T12PR24	12/115 (10%)	1/114 (1%)	11,90 (2,04; 70,80); 11 (7; 24)
Z powodu działań niepożądanych ogółem	REALIZE T12PR48	39/266 (15%)	4/132 (3%)	4,84 (1,86; 12,85); 9 (6; 17)
Z powodu wysypki	REALIZE T12PR48	12/266 (5%)	0/132 (0%)	12,43 (1,29; 122,69); 23 (13; 62)
Działania niepożądane ogółem				
Poważne działania niepożądane	REALIZE T12PR48	33/266 (12%)	7/132 (5%)	2,34 (1,10; 5,09); 15 (8; 106)
Ciężkie działania niepożądane	PROVE3 T12PR24	19/115 (17%)	13/114 (11%)	1,45 (0,76; 2,77); NS
Ogólnoustrojowe działania niepożądane				
Zmęczenie	REALIZE T12PR48	145/266 (55%)	53/132 (40%)	1,36 (1,08; 1,73); 7 (5; 26)
	PROVE3 T12PR24	77/115 (67%)	64/114 (56%)	1,19 (0,97; 1,48); NS
Astenia	REALIZE T12PR48	51/266 (19%)	38/132 (29%)	0,67 (0,47; 0,96) 11 (6; 115)
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej				
Świąd	REALIZE T12PR48	138/266 (52%)	36/132 (27%)	1,90 (1,42; 2,60); 5 (3; 7)
	PROVE3 T12PR24	39/115 (34%)	17/114 (15%)	2,27 (1,39; 3,79); 6 (4; 13)
Wysypka	REALIZE T12PR48	99/266 (37%)	25/132 (19%)	2,50 (1,68; 3,78); 4 (3; 6)
	PROVE3 T12PR24	58/115 (50%)	23/114 (20%)	1,97 (1,35; 2,91); 6 (4; 12)
Wysypka o 3. stopniu nasilenia	REALIZE T12PR48	16/266 (3%)	0/132 (0%)	8,24 (0,86; 80,80); NS
	PROVE3 T12PR24	6/115 (5%)	0/114 (0%)	12,89 (1,30; 130,63); 20 (10; 56)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Nudności	REALIZE T12PR48	94/266 (35%)	31/132 (23%)	1,50 (1,07; 2,15); 9 (5; 45)
	PROVE3 T12PR24	41/115 (36%)	39/114 (34%)	1,04 (0,73; 1,48); NS
Biegunka	REALIZE T12PR48	66/266 (25%)	18/132 (14%)	1,82 (1,15; 2,95); 9 (6; 36)
	PROVE3 T12PR24	37/115 (32%)	22/114 (19%)	1,67 (1,06; 2,65); 8 (5; 65)
Żylaki odbytu	REALIZE T12PR48	40/266 (15%)	9/132 (7%)	2,21 (1,13; 4,39); 13 (8; 66)
	PROVE3 T12PR24	15/115 (13%)	3/114 (3%)	4,96 (1,59; 15,72); 10 (6; 27)
Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego				
Niedokrwistość	REALIZE T12PR48	79/266 (30%)	20/132 (15%)	3,30 (1,68; 6,61); 6 (4; 12)
	PROVE3 T12PR24	30/115 (26%)	9/114 (8%)	1,96 (1,28; 3,07); 7 (5; 18)
Zaburzenia psychiatryczne				
Bezsennaść	REALIZE T12PR48	68/266 (26%)	34/132 (26%)	0,99 (0,70; 1,42); NS
	PROVE3 T12PR24	33/115 (29%)	19/114 (17%)	1,72 (1,05; 2,84); 9 (5; 86)
Depresja	REALIZE T12PR48	24/266 (9%)	19/132 (14%)	0,63 (0,36; 1,10); NS
	PROVE3 T12PR24	13/115 (11%)	19/114 (17%)	0,68 (0,35; 1,29); NS

Poza tym odnotowane następujące zdarzenia niepożądane, które nie osiągnęły istotności statystycznej: niedokrwistość, dermatologiczne działania niepożądane, choroby grypopodobne, gorączka, drażliwość, dreszcze, suchość skóry, rumień, utrata włosów, wymioty, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, leukopenia, kaszel, duszność, ból stawów, ból stawów, jądłowstręt, choroby oczu.

Przedwczesne zakończenie leczenia

Odsetek chorych, którzy kończyli leczenie przedwcześnie był IS mniejszy w przypadku grup z telaprewirem w obu analizowanych badaniach, co wskazywało na mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych: RR = 0,37 (0,26; 0,51); NNT = 3 (2; 4) – PROVE3; RR = 0,58 (0,41; 0,81) NNT = 8 (5; 20) – REALIZE.

Odsetek chorych kończących leczenie z powodu wystąpienia niedokrwistości był mały i wynosił 0-2% we wszystkich grupach analizowanego badania (PROVE3). Obliczone ryzyko względne pomiędzy poszczególnymi grupami z telaprewirem i standardową terapią a kontrolą (bez telaprewiru) w obu badaniach różniło się pomiędzy porównaniami (wynosiło od 0,33 do 2,02), jednak w żadnym przypadku nie okazało się statystycznie znamienne, co sugeruje podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości w grupach otrzymujących telaprewir i leczonych standardową terapią.

Poważne działania niepożądane

Dane na temat chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane (z ang. serious adverse events) podano jedynie w badaniu REALIZE. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było ponad dwukrotnie większe w grupie eksperymentalnej (T12PR48) w porównaniu do kontroli (PR48), RR = 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), NNH = 15 (95% CI: 8; 106), wyniki były IS.

Ciężkie działania niepożądane

W badaniu PROVE3 zamieszczono dane dotyczące chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (z ang. severe adverse events). Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było większe w grupach z telaprewirem, niż w grupie kontrolnej, wyniki były NS.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane

W obydwu badaniach ryzyko wystąpienia zmęczenia było większe w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych bez tego leku. IS wyniki uzyskano jedynie dla porównania T12PR48 vs PR48 (REALIZE), RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,73), NNH = 7 (95% CI: 5; 26).

Ryzyko wystąpienia astenii było IS mniejsze u pacjentów leczonych telaprewirem i standardową terapią, niż u chorych nieotrzymujących telaprewiru, RR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,96), NNT = 11 (95% CI: 6; 115).

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Prawdopodobieństwo wystąpienia świądu, oszacowane na podstawie danych z badań PROVE3 i REALIZE, okazało się IS większe w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do leczenia kontrolnego, odpowiednio RR = 2,27 (95% CI: 1,39; 3,79) NNH = 6 (95% CI: 4; 13) oraz RR = 1,90 (95% CI: 1,42; 2,60), NNH = 5 (95% CI: 3; 7).

Ryzyko wystąpienia wysypki było IS większe w obydwu badaniach w grupach przyjmujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w przypadku standardowej terapii: RR = 2,50 (95% CI: 1,68; 3,78), NNH = 4 (95% CI: 3; 6) w badaniu PROVE3 oraz RR = 1,97 (95% CI: 1,35; 2,91), NNH = 6 (95% CI: 4; 12) w badaniu REALIZE.

Ciężka wysypka (3. stopnia) wystąpiła u 5% chorych z grupy T12PR24 badania PROVE3, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego pacjenta: RR = 12,89 (95% CI: 1,30; 130,63), NNH = 20 (95% CI: 10; 56). W badaniu REALIZE podano, że wysypka 3. stopnia wystąpiła u 3% chorych z grupy z telaprewirem, w grupie kontrolnej nie odnotowano jej u żadnego chorego – różnice pomiędzy grupami NS

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniu PROVE3 porównanie grup T12PR24 i kontrolnej nie wykazało IS różnic w częstości występowania nudności. W badaniu REALIZE ryzyko wystąpienia nudności było o 50% większe w grupie z telaprewirem, w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,50 (95% CI: 1,07; 2,15), NNH = 9 (95% CI: 5; 45), , wyniki były IS.

W obydwu badaniach biegunka występowała częściej u chorych otrzymujących telaprewir, RR = 1,67 (95% CI: 1,06; 2,65) w badaniu PROVE3 oraz RR = 1,82 (95% CI: 1,15; 2,95) w próbie REALIZE.

Ryzyko wystąpienia żylaków odbytu u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią było IS większe niż w przypadku chorych z grup kontrolnych: RR = 4,96 (1,59; 15,72); NNT = 10 (6; 27) – PROVE3; RR = 2,21 (1,13; 4,39) NNT = 13 (8; 66) – REALIZE.

Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego

Odsetek chorych z niedokrwistością był co najmniej dwa razy większy w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do grup kontrolnych z terapią standardową, różnice były IS w obu próbach – RR = 3,30 (95% CI:

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

1,68; 6,61), NNH = 6 (95% CI: 4; 12) w PROVE3 i RR = 1,96 (95% CI: 1,28; 3,07), NNH = 7 (95% CI: 5; 18) w REALIZE.

Zaburzenia psychiatryczne

IS ryzyko względne wystąpienia bezsenności wykazano dla porównania schematów T12PR24 z kontrolnym w badaniu PROVE3, które wyniosło 1,72 (95% CI: 1,05; 2,84), NNH = 9 (95% CI: 5; 86). Porównanie wykonane w ramach badania REALIZE nie dało IS wyników.

Depresję odnotowano u 9-17% chorych w poszczególnych grupach obydwu badań. Ryzyko wystąpienia depresji było mniejsze w grupach z telaprewirem, w porównaniu do kontroli bez tego leku, jednak żaden z wyników porównań nie był IS: RR = 0,68 (95% CI: 0,35; 1,29) w przypadku badania PROVE3, oraz RR = 0,63 (95% CI: 0,36; 1,10) w przypadku próby REALIZE.

Wnioskodawca przedstawił również ocenę bezpieczeństwa telaprewiru w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia na podstawie badania obserwacyjnego Muir 2011.

W badaniu Muir 2011 stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego podczas wcześniejszych badań II fazy z wykorzystaniem telaprewiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w populacji łącznej w badaniu Muir 2011 były: zmęczenie (44%), zaburzenia dermatologiczne takie jak wysypka i świąd (odpowiednio 32% i 38%; większość przypadków obu AEs wystąpiła w pierwszych 12 tygodniach leczenia, gdy podawano telaprewir) świąd (38%) oraz ból głowy (32%). Pozostałe działania niepożądane występowały u 10% do 27% chorych.

3.3.3.3. Pacjenci wcześniej nieleczeni i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w mieszanej populacji chorych (z zakażeniem HCV-1, zarówno leczonych wcześniej, jak i nieleczonych) przeprowadzono na podstawie jednego badania obserwacyjnego z grupą kontrolną: Backus 2014 (w głównej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące pełnego okresu leczenia, czyli z 24 lub 48 tygodni, a w dodatkowej publikacji Belperio 2013 wyniki z pierwszych 24 tygodni terapii).

Tabela 31. Ocena hematologicznych działań niepożądanych w badaniu Backus 2014; chorzy nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii

Punkt końcowy		Okres leczenia: 24 lub 48 tygodni		Okres leczenia: 24 tygodnie*	
		N	n (%)	N	n (%)
Niedokrwistość	1. stopień:	198	95 (48%)	198	99 (50%)
	2. stopień:	198	79 (40%)	198	73 (37%)
	3. stopień:	198	20 (10%)	198	24 (12%)
	4. stopień:	198	2 (1%)	198	2 (1%)
Ogółem niedokrwistość		198	196 (99%)	198	198 (100%)
Niedokrwistość 2-4. stopnia		198	101 (51%)	198	97 (49%)
Ciężka (severe) niedokrwistość (3-4. stopnia)		198	22 (11%)	198	26 (13%)
Średni czas do nadiru stężenia Hb (SD) [dni]		198	118 (85)	198	75 (47)
Zastosowanie ESA		198	55 (28%)	198	51 (26%)
Redukcja dawki rybawiryny		198	50 (25%)	198	75 (38%)
Redukcja dawki rybawiryny i zastosowanie ESA		198	24 (12%)	198	28 (14%)
Przetoczenie krwi		198	18 (9%)	198	16 (8%)
Trombocytopenia	1. stopień:	198	101 (51%)	198	117 (59%)
	2. stopień:	198	38 (19%)	198	46 (23%)
	3. stopień:	198	44 (22%)	198	28 (14%)
	4. stopień:	198	14 (7%)	198	10 (5%)
Ogółem trombocytopenia		198	196 (99%)	198	198 (100%)
Ciężka (severe) trombocytopenia (3-4. stopnia)		198	57 (29%)	198	38 (19%)
Średni czas do nadiru liczby płytek krwi (SD) [dn]		198	120 (86)	198	80 (56)
Przetoczenie płytek krwi		198	2 (1%)	198	2 (1%)

Punkt końcowy		Okres leczenia: 24 lub 48 tygodni		Okres leczenia: 24 tygodnie*	
		N	n (%)	N	n (%)
Neutropenia	2. stopień:	198	145 (73%)	198	152 (77%)
	3. stopień:	198	30 (15%)	198	32 (16%)
	4. stopień:	198	24 (12%)	198	10 (5%)
Ogółem neutropenia		198	198 (100%)	198	194 (98%)
Ciężka (severe) neutropenia (3-4. stopień)		198	53 (27%)	198	42 (21%)
Średni czas do nadir całkowitej liczby neutrofilów (SD) [dni]		198	153 (90)	198	97 (68)
Redukcja dawki peg-IFN α -2a		198	32 (16%)	198	26 (13%)
Zastosowanie G-CSF		198	4 (2%)	198	4 (2%)

* dane przedstawiono w publikacji Belperio 2013; ESA – czynniki stymulujące erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents); G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor); nadir – najniższy poziom.

Ogółem hematologiczne działania niepożądane wystąpiły u wszystkich lub prawie wszystkich chorych (u \geq 99%), ale najczęściej obserwowano przypadki 1. lub 2. stopnia ciężkości. Ciężką (3-4. stopień) neutropenię raportowano u 27%, a ciężką niedokrwistość i ciężką neutropenię odpowiednio u 11% i 29% chorych przyjmujących terapię z udziałem telaprewiru.

W celu kontroli niedokrwistości u 25% chorych zmniejszono dawkę rybawiryny, u 12% konieczne było zmniejszenie dawki tego leku i równoczesne podanie czynników stymulujących erytropoezę, a u 9% wykonano zabieg przetoczenia krwi. Ponadto 16% chorych otrzymywało zmniejszoną dawkę peg-IFN α -2a z powodu neutropenii (natomiast u 2% konieczne było podanie G-CSF). Natomiast rzadko występowała konieczność kontrolowania trombocytopenii za pomocą przetoczenia płytek krwi (u 1% chorych).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru na podstawie informacji opublikowanych przez instytucje URPL, EMA, FDA.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania telaprewiru.

Według danych European Medicines Agency (www.ema.europa.eu) do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne. W badaniach klinicznych u co najmniej 3 chorych podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. Stevens Johnson Syndrome), a około 5% odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. Ogółem poważne reakcje skórne, takie jak zespół SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) występowały u 0,5% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów, ale ogółem były one raportowane i często były następstwem działań niepożądanych związanych ze skórą (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332860.htm> FDA 2012). Na stronach agencji podkreślono również, że telaprewir nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie powinno się podawać w połączeniu z kilkoma innymi lekami, zwłaszcza z tymi, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A oraz lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III. Stwierdzono, że telaprewir wykazuje umiarkowany wpływ na wydłużenie odcinka QT i z tego powodu należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w połączeniu z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf, EMA 2014, EMA 2012). Ponadto w Europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (z ang. European database of suspected adverse drug reaction report), publikującej informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane na temat 2733 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii telaprewirem (dane do października 2014). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (1062 przypadki, 39,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (1048 przypadków, 38%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (662 przypadki, 24%) (<http://www.adrreports.eu/>, EudraVigilance 2014).

Na stronach internetowych Food and Drug Administration (www.fda.gov) podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u co najmniej 5% chorych więcej w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, są: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu. Zaznaczono również, że w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia oraz jego trakcie, przynajmniej w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, oraz w klinicznie uzasadnionych przypadkach). Ponieważ użycie rybawiryny może powodować wady wrodzone lub śmierć płodu, a schemat leczenia telaprewirem zawiera ten preparat, podkreślono, że chorzy płci żeńskiej oraz partnerki chorujących mężczyzn, u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia telaprewirem muszą unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto podano informację, że leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004lbl.pdf FDA 2012, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm> FDA 2012a). W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. Adverse Event Reporting System) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, do poważnych reakcji skórnych mogących wystąpić u chorych otrzymujących telaprewir zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz zespół Lyella (TEN) (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm> FDA 2012b).

Według informacji przedstawionych na stronach internetowych FDA inhibitory proteazy HCV w istotny sposób zwiększają osoczowe stężenie niektórych statyn. Z tego względu należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem. Nie zaleca się również podawania telaprewiru z lekami, których metabolizm w dużej mierze zależy od enzymu CYP3A (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm> FDA 2012a). Z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rhabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym), nie jest wskazane równoległe podawanie wspomnianych inhibitorów u chorych otrzymujących dodatkowo lowastatynę lub symwastatynę (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm> FDA 2012c).

Agencja przeprowadziła kontrolne przeszukanie stron EMA, FDA i URPL. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku i nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia po dacie uzupełnienia wymagań minimalnych.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach systematycznego przeglądu ukierunkowanego na identyfikację analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie telaprewiru w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, odnaleziono 57 analiz ekonomicznych. Wszystkie z włączonych do przeglądu badań ekonomicznych publikacje były analizami kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności. Terapia trójlekowa z telaprewirem była najczęściej porównywana z terapią dwulekową rybawiryną + interferon (36), terapią trójlekową z boceprewirem (16) lub brakiem leczenia (4).

Spośród 57 prac w 50 zastosowano model Markova, w 3 zastosowano symulacje metodą Monte Carlo, w 1 wykorzystano modelowanie bayesowskie a w 3 brak informacji o zastosowanym sposobie modelowania. Horyzont czasowy wynosił od 72 tygodni do dożywotniego horyzontu (w 41 modelach przyjęto horyzont dożywotni, 2 analizach 20 letni, 2 analizach 30 letni, 3 analizach obejmował czas leczenia przeciwwirusowego oraz 9 analizach nie przedstawiono informacji na temat horyzontu analizy).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wykonano w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania telaprewiru (produkt leczniczy Incivo®) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych chorych niekwalifikujących się w aktualnym programie lekowym leczenia przewlekłego WZW typu C do terapii trójlekowej ze względu na genotyp IL28B oraz stopień zwłóknienia wątroby, czyli pacjentów:

- wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs12979860 IL28B CT

- uprzednio leczonych, (z nawrotem, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie), u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera.

Technika analityczna

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

Populacja

Analiza podstawowa została wykonana dla populacji:

- Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT - bez ograniczenia ze względu na stadium zaawansowania włóknienia - wariant 1);
- Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - bez ograniczenia ze względu na genotyp interleukiny IL28B - Wariant 2);
- Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1);

Natomiast analizę uzupełniającą wykonano w populacji całkowitej chorych z genotypem 1 HCV, bez ograniczania ze względu na stopień włóknienia wątroby oraz polimorfizm IL28B (tj. łączna populacja programu po rozszerzeniu, uwzględniająca aktualne i wnioskowane wskazania refundacyjne dla Incivo)

Porównywane interwencje

Porównano terapię trójlekową zawierającą telaprewir (TPV+ PegIFN α + RBV) oraz terapię dwulekową (PegIFN α + RBV). Prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i wcześniej nieleczonych dokonano odpowiednio na podstawie badań REALIZE i ADVANCE. Schematy dawkowania i czas leczenia zgodny z zapisami CHPL dla Incivo.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu (maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego lub do zgonu pacjenta), argumentując to następująco: „Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe.” W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 30 i 50 lat.

Uwagi analityków Agencji: Dokładnie horyzont analizy obejmuje 68 cykli jednorocznych plus 1,38 lat okresu leczenia przeciwwirusowego.

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 diagnostyka i monitorowanie w programie,
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia,
- koszty działań niepożądanych.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS, koszty leków przeciwwirusowych (Peginterferon alfa, rybawiryne) obliczano na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych w formie Komunikatów DGL, natomiast koszt telaprewiru

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markova dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany przez firmę Pharmerit International dla oceny opłacalności „Simeprevir global cost-effectiveness model for the treatment of

genotype 1 chronic HCV patients”. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnym horyzoncie czasowym. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy: faza leczenia przeciwwirusowego (na podstawie danych z RCT: REALIZE i ADVANCE), obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa). Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 72 tygodni (do 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji wynosi 1 rok.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4): łagodne WZW typu C, obejmujące stadia od F0 do F2, umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia i wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej). Po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego chorzy przechodzą do fazy naturalnej progresji choroby odpowiednio do następujących stanów: SVR po F0/F2; Łagodne WZW C (F0/F2); SVR po F0/F2; Umiarkowane WZW C (F3); SVR po F4 i wyrównana marskość (F4) w zależności czy wykryto u nich RNA HCV czy nie.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami.

W modelu Markowa wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- SVR (po F0-F2) - trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F0-F2,
- SVR (po F3) - trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F3,
- SVR (marskość wątroby) – trwała marskość wątroby u pacjentów z marskością wątroby/ u pacjentów F4,
- Łagodne pWZW typu C (F0-F2) - Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- Umiarkowane pWZW typu C (F3) - Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- Wyrównana marskość wątroby (F4),
- Niewyrównana marskość wątroby,
- Rak wątrobowokomórkowy,
- Przeszczepienie wątroby (1 rok),
- Przeszczepienie wątroby (kolejne lata),
- Zgon.

W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń: „założono przy tym, że u chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinię się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych osiągających SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości. W modelu nie rozważano możliwości reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych”.

Rycina poniżej przedstawia schemat drugiej, zasadniczej części modelu.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów obciążonych największą niepewnością (stopy dyskontowe, horyzont analizy, koszty, użyteczności stanów zdrowia, skuteczności, charakterystyki pacjentów, czasu trwania terapii).

Uwagi analityków Agencji:

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

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

- walidacji zewnętrznej (nie zidentyfikowano badań długookresowych dotyczących zastosowania TPV/PR, których wyniki (np. wyników dotyczących wpływu na odległe powikłania marskości) można porównać z wynikami modelu),
- walidacji konwergencji (porównanie pierwotnego modelu z innymi opublikowanymi modelami i analizami ekonomicznymi).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość			Źródło
Charakterystyka początkowa polskich pacjentów				
Płeć				Na podstawie trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT (n = 813). Szczegółowe wyniki analizy danych pochodzących z rejestru SMPT zamieszczono w oddzielnym załączniku (Aestimo 2012a).
wiek/lat				
masa ciała/kg				
Stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera	0-2	3	4	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii				
Pacjenci nieleczeni				
Rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie Nawrót Częściowa odpowiedź Brak odpowiedzi				
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji				
Chorzy wcześniej nieleczeni, IL28B CT (bez względu na st zwłóknienia-Wariat 1)	TPV/PR 70,6%; PR 25%;			Badanie Advance
Chorzy wcześniej nieleczeni, ze st zwłóknienia 2-4 (bez względu na genotyp IL28B- Wariat 2)	TPV/PR 70,7%; PR 42,5%;			Badanie Advance
Chorzy wcześniej leczeni, F0-F1	Nawrót	TPV/PR	85,3%	Badanie Realize
		PR	35,0%	
	Częściowa odpowiedź	TPV/PR	71,4%	
		PR	0%	
Brak odpowiedzi	TPV/PR	10,0%		
	PR	0%		
Częstości działań niepożądanych stopnia 3/4 dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.				
Populacja wcześniej nieleczonych (naïve) – PR	Anemia 1,8% Wysypka 1,0% Świąd 0%			ADVANCE, Kumada 2012, PROVE 2, 1
Populacja wcześniej nieleczonych (naïve) - Telaprewir/PR	Anemia 7,7% Wysypka 5,6% Świąd 1,8%			ADVANCE, Kumada 2012, PROVE 2, 1, C208, ILLUMINATE
Populacja wcześniej leczonych (experienced) – PR	Anemia 3,3% Wysypka 0% Świąd 0%			REALIZE, PROVE3
Populacja wcześniej leczonych (experienced) - Telaprewir/PR	Anemia 9,9% Wysypka 3,4% Świąd 0,9%			REALIZE, PROVE3
Czas leczenia				
Schemat trójlekowy z telaprewirem - Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez marskości wątroby)	12 tygodni telaprewir i PR 24 albo 48 tygodni			Program lekowy B.2
Schemat trójlekowy z telaprewirem - Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby	12 tygodni telaprewir i PR 48 tygodni			Program lekowy B.2
Schemat dwulekowy – wszyscy pacjenci	48 tygodni			Program lekowy B.2
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej				
łagodne (zawężone do F0-F1) → umiarkowane WZW C	0,04			na podstawie Thein 2008; Shepherd 2007 (Fattovich 1997); Chhatwal 2013 (Cardoso 2010); Poltransplant 2013; Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów; Opinia eksperta
łagodne (zawężone do F2) → umiarkowane WZW C	0,12			
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094			
wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039			
wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014			
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01			

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

Parametr	Wartość	Źródło	
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005		
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014		
niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03		
Roczna śmiertelność			
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc z powodu raka wątrobowo komórkowego	0,43	Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)	
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc z powodu marskości niewyrównanej	0,13	Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)	
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc od przeszczepu wątroby	pierwszy rok: 0,157 kolejne lata: 0,025	Poltransplant 2013	
Użyteczność stanów zdrowia			
Łagodne WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego – 48 tygodni)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (naïve)	TPV/PR 0,668 PR 0,661	ADVANCE, REALIZE
	Pacjenci wcześniej leczeni (experi-enced)	0,616 0,644	
Umiarkowane WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego – 48 tygodni)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (naïve)	TPV/PR 0,558 PR 0,551	ADVANCE, REALIZE
	Pacjenci wcześniej leczeni (experi-enced)	0,506 0,534	
Wyrównana marskość wątroby (w okresie leczenia przeciwwirusowego – 48 tygodni)	Pacjenci wcześniej nieleczeni (naïve)	TPV/PR 0,448 PR 0,441	ADVANCE, REALIZE
	Pacjenci wcześniej leczeni (experi-enced)	0,396 0,424	
Łagodne WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,77	Wright 2006	
Umiarkowane WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,66	Wright 2006	
Wyrównana marskość wątroby (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,55	Wright 2006	
SVR z łagodnego WZW C	0,82	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. Hartwell 2011 i Wright 2006)	
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71		
SVR z marskości wątroby	0,60		
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	Wright 2006	
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45	Wright 2006	
Przeszczep wątroby (rok wykonania zabiegu)	0,45	Wright 2006	
Stan po przeszczepieniu wątroby	0,67	Wright 2006	
Koszty leczenia przeciwwirusowego* (zł)			
Koszt tygodnia leczenia telaprewiru z RSS		Wnioskodawca Incivo	
Koszt tygodnia leczenia PegINFa2a z RSS	810,46	Program lekowy WZW C, dane SMPT dotyczące rozkładu mas ciała u pacjentów w programie lekowym WZW C	
Koszt tygodnia leczenia PegINFa2b z RSS	665,48	Program lekowy WZW C, dane SMPT dotyczące rozkładu mas ciała u pacjentów w programie lekowym WZW C	
Koszt tygodnia leczenia rybawiryną – Copegus z RSS	1,09	Program lekowy WZW C, dane SMPT dotyczące rozkładu mas ciała u pacjentów w programie lekowym WZW C	
Koszt tygodnia leczenia rybawiryną – Rebetol z RSS	0,72	Program lekowy WZW C, dane SMPT dotyczące rozkładu mas ciała u pacjentów w programie lekowym WZW C	

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

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt schematu trójlekowego TPV12PR24		jw
Koszt schematu trójlekowego TPV12PR48		jw
Koszt schematu dwulekowego PR48	35 908	jw
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2014
Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	3 588,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2014
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii	24 TYG – 2794,33 48 TYG – 5068,67	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2014
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)		
Łagodne WZW C (obecna wiremia)		Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)		
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)		
Łagodne WZW C (SVR)		
Umiarkowane WZW C (SVR)		
Wyrównana marskość wątroby (SVR)		
Niewyrównana marskość wątroby		
Rak wątrobowokomórkowy		
Przeszczep wątroby (1 rok)		
Przeszczep wątroby (2 rok)		

*ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Dane dotyczące skuteczności leczenia przeciwwirusowego chorych wcześniej nieleczonych nie były dostępne dla populacji ściśle zgodnej z określoną w programie, tj. spełniającej jednocześnie kryteria: włóknienia w stopniu $\geq F2$ i genotypu IL28B CT, w związku z czym prawdopodobieństwa SVR w modelu pochodzą z podgrup częściowo zgodnych z populacją refundacyjną (spełniających pojedyncze z ww. kryteriów)”.
2. „Ze względu na niewielką liczebność podgrup pacjentów z włóknieniem F0-F1 w badaniu REALIZE (ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie), wyniki analizy dla populacji docelowej pacjentów uprzednio leczonych są obciążone większą niepewnością”.
3. „Kryteria włączenia do programu lekowego opierają się na ocenie zaawansowania włóknienia (staging) w skali Scheuera, podczas gdy w badaniach klinicznych dla telaprewiru posługiwano się inną pięciostopniową skalą METAVIR. Wykorzystanie w populacji docelowej analizy (zdefiniowanej wg skali Scheuera) wyników skuteczności klinicznej z podgrup F0-F1 badań RCT (określonych wg skali METAVIR) jest równoznaczne z założeniem, że poszczególne stadia włóknienia w skali METAVIR odpowiadają w przybliżeniu analogicznym stadiom w skali Scheuera”.
4. „Polskie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w przebiegu WZW C nie są dostępne. Odnalezione badania pierwotne charakteryzowały się różną metodyką, techniką pomiaru użyteczności, grupą badaną (chorzy, lekarze, panel ekspertów), a wyniki poszczególnych prób nie wskazywały jednoznacznie na istotny związek między zaawansowaniem włóknienia a użytecznością”.
5. „Oszacowania zużytych zasobów w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu oraz z związku z leczeniem działań niepożądanych uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obciążone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne”.
6. „Polskie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w przebiegu WZW C nie są dostępne. Odnalezione badania pierwotne charakteryzowały się różną metodyką, techniką pomiaru użyteczności, grupą badaną (chorzy, lekarze, panel ekspertów), a wyniki poszczególnych prób nie

wskazywały jednoznacznie na istotny związek między zaawansowaniem włóknienia a użytecznością”.

7. „Uwzględniono przerwanie leczenia telaprewirem w 4 tygodniu, jako istotne dla kosztów leczenia (przerwanie leczenia w drugim punkcie czasowym, tj. 12 tygodniu, nie wpływa na koszt inhibitora proteazy a jedynie PR, zatem ma znacznie mniejsze znaczenie dla wyników analizy). Należy także dodać, że zasady *futility* określone w charakterystyce produktu leczniczego Incivo® (zgodne z programem lekowym) różniły się nieco od użytych w jednym z RCT (*REALIZE*), jednak w modelu użyto odsetków odpowiadających kryteriom wcześniejszego przerwania leczenia z ChPL/programu (tj. brak redukcji HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 tyg.), publikowanych w pracy *Adda 2013*. Nie była jednak możliwa ilościowa ocena wpływu zastosowania zmodyfikowanych reguł *futility* na efekt kliniczny (SVR).”

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	W analizie ekonomicznej uwzględnia się dwie formy peginterferonu alfa 2A i 2B, natomiast w badaniach <i>ADVANCE</i> i <i>REALIZE</i> stosowano tylko peginterferon alfa 2A. Należy jednak podkreślić że aktualny program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” dopuszcza możliwość łączenia terapii telaprewirem z peginterferonu alfa 2A i 2B.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Charakterystykę pacjentów wykorzystaną w modelu ekonomicznym, oszacowano na podstawie danych dotyczących 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych oraz zgodnie z kryteriami włączenia do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego W analizie wrażliwości wnioskodawca testował dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (wariant 1) proporcje zwłóknienia wątroby na podstawie badania <i>ADVANCE</i> (F2-67%; F3 23,5%; F4 9,5%) Zestawienie populacji na podstawie badania <i>ADVANCE</i> i <i>SMPT</i> - Rozdział 3.3.1.4 „Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy”
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych określona przez wnioskodawcę jest niezgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego projektu programu lekowego przez MZ. Populacja powinna obejmować pacjentów wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B CT. Natomiast wnioskodawca analizował oddzielnie następujące populacje pacjentów uprzednio nieleczonych: Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz, Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B CT</p> <p>Tym samym parametry dotyczące skuteczności (SVR) nie pochodziły z populacji pacjentów wcześniej nieleczonych zgodnie z kryteriami włączenia do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: „Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących skuteczności (SVR) w populacji wcześniej nieleczonej ściśle zgodnej z docelową (tj. z jednoczesnym występowaniem włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera oraz genotypu IL28B CT), analizę dla populacji naïve przeprowadzono w dwóch wariantach....”</p> <p>Dodatkowo w wariantach analizy ekonomicznej dla populacji bez ograniczeń ze względu na stopień włóknienia oraz dla populacji z włóknieniem w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera, wyjściowy rozkład zaawansowania włóknienia zaczerpnięto z całkowitej populacji objętej badaniem SMPT.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: „Dostępne dane z rejestru SMPT uniemożliwiły wyodrębnienie charakterystyki demograficzno-klinicznej chorych ze względu na wariant genetyczny IL28B”.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	<p>Jako podstawowy komparator wnioskodawca wybrał dwulekową terapię standardową (PegIFNα + RBV), co jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Jednak mając na uwadze treść Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Victrelis (boceprewir) (EAN: 5909990896325) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2” (treść rekomendacji: (...) Dobór komparatora nie pozwala na prawidłową ocenę skutków ekonomicznych proponowanego rozszerzenia populacji pacjentów”) oraz wytyczne praktyki klinicznej (WHO 2014, PGE HCV z 2014) należałoby uwzględnić w analizie ekonomicznej jako dodatkowy komparator Victrelis (boceprewir).</p> <p>Wnioskodawca w analizie ekonomicznej dla telaprewiru złożonej do PBAC 2011/2012 oraz analizie ekonomicznej złożonej do MZ w 2012 (Analiza weryfikacyjna AOTM-RK-4351-1/2012) rozważał boceprewir jako dodatkowy komparator.</p> <p>Dodatkowe uwagi – patrz - Rozdział 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo	TAK	Dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej. Ograniczenia przedstawione dla

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		analizy klinicznej stanowią też ograniczenia dla analizy ekonomicznej (Rozdział 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt że wszelkie dowody dla podgrup pacjentów (dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych) wyodrębnionych w zależności od genotypowania IL-28B są w oparciu o analizy post-hoc. Związku z czym wyniki powinny być traktowane z ostrożnością, ponieważ nie zostały pierwotnie określone w badaniach oraz podlegają dużym brakom danych (ograniczenie wskazane również w raporcie ERG 2011, Jones 2011).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasu (maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego lub do zgonu pacjenta). Horyzont dożywny został przyjęty w analizach oceniach przez NICE 2012, PBAC 2011/2012, CDEC 2012/2013. Horyzont analizy wynoszący maksymalnie 70 lat wydaje się zbyt długi, przedewszystkim ze względu na wyjściowy wiek pacjentów wynoszący 47,5 lat. Jednak odsetek pacjentów dożywających ponad 100 lat wynosi 0,8% i 0,59% odpowiednio w grupie leczonej TVP/PR i PR.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W fazie leczenia przeciwwirusowego w celu uwzględnienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem schematów dwu- i trójlekowych obniżono użyteczność bazową (Tabela 34. „Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy”). Jedak w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych spadek użyteczności jest większy w grupie pacjentów PR, mimo że raportowano statystycznie istotne różnice w działaniach niepożądanych na niekorzyść pacjentów leczonych TPV/PR (Rozdział „3.3.3 Wyniki analizy bezpieczeństwa” -> Podrozdział „3.3.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni”). W modelu złożonym do NICE przyjęto identyczne założenia co do spadku użyteczności podczas leczenia przeciwwirusowego, ERG miał jednak pewne zastrzeżenia dotyczące obliczania spadku użyteczności podczas leczenia przeciwwirusowego ze względu na brak jasności co do postępowania z brakujących obserwacji. Użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Wright 2006
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy,	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*		

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

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym, poza brakiem możliwości przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, między innymi ze względu na brak niektórych wartości/ zmiennych SE/typów rozkładu.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany, aczkolwiek w przypadku struktury modelu jest ona częściowo niedostosowana do sposobu finansowania programu lekowego LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (ICD-10 B 18.2). Niedostosowanie struktury modelu polega na tym, że pierwszy stan w modelu Markova obejmuje łącznie pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 („Łagodne pWZW typu C (F0-F2)”), natomiast subpopulacje refundacyjne to pacjenci ze stanami F0-F1 i F2-F4. Niedostosowanie struktury modelu jest widoczne przy analizowaniu subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo. Pacjenci w tej subpopulacji to pacjenci ze zwłóknieniem wątroby tylko w stopniu F0-F1, ze względu na konstrukcję modelu, hipotetyczny pacjent w stanie zwłóknienia F0-F1 trafi od razu do stanu F3 z pominięciem stanu F2.

Nie przeprowadzono procesu dostosowywania modelu do warunków polskich w sposób usystematyzowany np. zgodnie z metodą Welte (*Welte 2004, Pharmacoeconomics 22, 13, 857-876*).

Ogólna struktura modelu jest zbliżona do struktury modeli ekonomicznych dla preparatu telaprewir przekazywanych do innych agencji HTA (m.in. NICE 2012, PBAC 2011/2012, CDEC 2012/2013). Struktura modelu została oceniona pozytywnie przez powyższe agencje HTA. Zastrzeżenia większości agencji (m.in. NICE 2012, PBAC 2011/2012) dotyczyły nie uwzględnienia w modelu możliwości powtórnej infekcji u pacjentów którzy osiągnęli SVR. Należy jednak podkreślić, że na prośbę PBAC, podmiot odpowiedzialny dostarczył uzupełnioną analizę uwzględniającą wskaźnik powtórnych infekcji wynoszący 1,8% w okresie dwóch lat, co nie wpłynęło znacząco na ICER.

Zestawiając założenia modelu przekazanego do AOTM z założeniami modelu ocenianego przez NIICE (tylko w dokumencie ERG 2011/NICE 2012 przedstawiono szczegółową strukturę modelu) odnotowano następujące rozbieżności, w modelu przesłanym do NICE pacjenci w stanie „wyrównania marskość wątroby F4 z SVR” mogą przejść jedynie do stanu „rak wątrobowokomórkowy”, natomiast w modelu złożonym do AOTM poza stanem „rak wątrobowokomórkowy” pacjent może przejść do stanu „niewyrównana marskość wątroby”. Dodatkową różnicą w modelach jest w modelu złożonym do NICE podział populacji wejściowej na trzy kategorie wiekowe (<35; 36 – 45; > 45). Wskazane rozbieżności wydają się wpływać w niewielkim stopniu na ICUR.

W celu przeanalizowania założeń modeli ekonomicznych dla WZW typu C przekazywanych do AOTM, porównano podstawowe informacje dotyczące struktury i wykorzystanych wartości parametrów z analiz ekonomicznych dla preparatów Incivo i Victrelis. Związku z trudnością wskazania w której z analiz oszacowania są prawidłowe zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wrażliwości testując w modelu wartości (koszty, prawdopodobieństwa przejść) przyjęte w analizie ekonomicznej dla preparatu Victrelis. Wyniki przedstawiono w Rozdziale „4.5.5. Obliczenia własne Agencji..”

Ograniczenia:

- W podstawowym scenariuszu należałoby konserwatywnie oszacować długość dawkowania PR uwzględniając odsetek chorych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT), tak jak przyjęto to przy szacowaniu kosztów terapii trójlekowej TVP/PR. Wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości alternatywne oszacowanie długości terapii dwulekowej PR, w oparciu o dane z rejestru SMPT.
- Analizując charakterystykę populacji przyjętą w modelu dla Wariantu 1 („w podgrupie chorych z genotypem CT - bez ograniczenia na st. zaawansowania włóknienia”), należy stwierdzić że nie odpowiada ona powyższemu opisowi. W modelu dla populacji z Wariantu 1, przyjęto rozkład stanów

zwłóknienia wątroby od F2 do F4 czyli dla zawężonej subpopulacji. Nie uwzględniono pacjentów ze stanem zwłóknienia wątroby F0 i F1. Dodatkowo przyjęto nieodpowiednie prawdopodobieństwo przejścia między stanem F2 -> F3 (0,12 zamiast 0,064).

- Niedostosowanie struktury modelu jest widoczne przy analizowaniu subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo. Pacjenci w tej subpopulacji to pacjenci ze zwłóknieniem wątroby tylko w stopniu F0-F1, ze względu na konstrukcję modelu, hipotetyczny pacjent ze stanu F0-F1 trafi od razu do stanu F3 z pominięciem stanu F2.
- W scenariuszu podstawowym dobór prawdopodobieństw dla przejść między stanami: łagodne WZW C -> umiarkowane WZW C i umiarkowane WZW C -> wyrównana marskość wątroby, wnioskodawca przyjął na podstawie publikacji Thein 2008. Natomiast w scenariuszach skrajnych przyjęto parametry rekomendowane przez NICE 2012/ERG 2011 (na podstawie publikacji Shepherd 2007). Wydaje się bardziej wiarygodne przyjęcie wartości rekomendowanych przez NICE w scenariuszu podstawowym.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym

Populacja	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	
	TPV/PR	PR
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT – Wariant 1);	12,5	10,9
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - Wariant 2);	12,5	11,51
Chorzy <u>uprzednio leczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1)	14,05	13,12

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Kategoria kosztów	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (Wariant 1);		
Leki przeciwwirusowe, w tym:		35 908
inhibitory proteazy		0
peginterferon-alfa/rybawiryna	27 074	35 908
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	441 (452)	87 (89)
Faza leczenia, z RSS – razem		41 064 (41 065)
SVR (F0-F2)	132 (158)	47 (56)
SVR (F3)	90 (157)	32 (56)
SVR (F4)	1 070 (1 322)	379 (468)
F0-F2	1 469 (2 060)	3 745 (5 254)
F3	2 813 (3 880)	7 173 (9 893)
F4	4 956 (7 666)	12 639 (19 548)
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 557 (4 906)	7 105 (9800)
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 597 (2 696)	4 859 (5 044)
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 657 (2 683)	5 248 (5 299)
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 553 (1 636)	3 035 (3 197)
Faza naturalnej progresji choroby – razem	20 894 (27 164)	44 261 (58 616)
Koszt całkowity		85 325 (99 681)
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (Wariant 2);		
Leki przeciwwirusowe, w tym:		35 908
inhibitory proteazy		0
peginterferon-alfa/rybawiryna	27 074	35 908
Diagnostyka i monitorowanie w programie	3 948	5 069
Leczenie działań niepożądanych	441 (452)	87 (89)
Faza leczenia, z RSS – razem		41 064 (41 065)

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

Kategoria kosztów	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe
SVR (F0-F2)	132 (158)	79 (95)
SVR (F3)	90 (157)	54 (94)
SVR (F4)	1 072 (1 325)	645 (797)
F0-F2	1 461 (2 049)	2 870 (4 026)
F3	2 798 (3 859)	5 497 (7 582)
F4	4 930 (7 626)	9 686 (14 981)
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	3 545 (4 890)	5 741 (7 919)
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2 589 (2 688)	3 990 (4 142)
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	2 648 (2 674)	4 252 (4 294)
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	1 548 (1 631)	2 465 (2 597)
Faza naturalnej progresji choroby – razem	20 815 (27 058)	35 279 (46 526)
Koszt całkowity		76 343 (87 592)
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera		
Leki przeciwwirusowe, w tym:		35 908
inhibitory proteazy		
peginterferon-alfa/rybawiryna	29 209	35 908
Diagnostyka i monitorowanie w programie	4 214	5 069
Leczenie działań niepożądanych	439 (447)	110 (111)
Faza leczenia, z RSS – razem		41 087 (41 088)
SVR (F0-F2)	193 (231)	51 (62)
SVR (F3)	0	0
SVR (F4)	0	0
F0-F2	8 092 (11 350)	14 932 (20 945)
F3	2 754 (3 798)	5 082 (7 009)
F4	2 762 (4 272)	5 096 (7 882)
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	1 364 (1 881)	2 516 (3 471)
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	943 (979)	1 741 (1 807)
Przeszczepienie wątroby (1. rok)	1 009 (1 019)	1 862 (1 880)
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	489 (515)	902 (950)
Faza naturalnej progresji choroby – razem	17 605 (24 045)	32 182 (44 006)
Koszt całkowity		73 269 (85 095)

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywnym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (Wariant 1);		1,599	
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (Wariant 2);		0,992	
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera		0,933	

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

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym bez uwzględnienia RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (Wariant 1);	83 986 (75 912)	1,599	52 528 (47 478)
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (Wariant 2);	92 889 (87 895)	0,992	93 623 (88 590)
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera	93 114 (87 737)	0,933	99 801 (94 037)

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

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT o 0,1599 lat życia skorygowanych o jakość (QALY),
- w populacji chorych wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 o 0,992 QALY,
- w populacji chorych wcześniej leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera o 0,933 QALY.

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

W perspektywie NFZ (i w perspektywie wspólnej) z uwzględnieniem RSS wzrost kosztów wynikających z zastąpienia dotychczas stosowanej terapii PegIFN α + RBV terapią TPV + PegIFN α + RBV wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych wydatków w wysokości:

- [] zł w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [] zł/QALY;
- [] zł w populacji chorych wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [] zł/QALY;
- [] zł w populacji chorych wcześniej leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [] 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 oszacowania.

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością z powodu braku RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla podgrup pacjentów (dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych) wyodrębnionych w zależności od genotypowania IL-28B są w oparciu o nieopublikowane analizy post-hoc. Dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji pacjentów wcześniej leczonych z włóknieniem F0-F1 pochodzą od niewielkiej liczbie grupy pacjentów.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej przyjęto założenie że pacjenci z uzyskaną odpowiedzią wirusologiczną (SVR) w danym stanie zdrowia mają wyższą jakość życia niż ci pacjenci, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej, założenie to odpowiedzialne jest za wzrost różnicy w QALY od 31% do 58% pomiędzy analizowanymi terapiami w zależności od przyjętej subpopulacji.

4.5.2. Wyniki analizy dodatkowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analizę uzupełniającą wykonano w łącznej populacji programu po rozszerzeniu, uwzględniając aktualne i wnioskowane wskazania refundacyjne dla Incivo. W obliczeniach uwzględniono populację:

- Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (stopień włóknienia \geq 2 oraz genotyp IL28B CT lub TT);

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

- Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej leczeni przeciwwirusowo;

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana interwencja jest opłacalna kosztowo (tj. ICUR <3x PKB *per capita*) w obu perspektywach.

Nie przedstawiono szczegółowych wyników dla powyższych populacji, zawężając prezentację wyników analizy podmiotu odpowiedzialnego do wnioskowanej populacji.

4.5.3. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Incivo (42 tabl. powł. a 375 mg) przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] /opakowanie. Cena progowa produktu leczniczego Incivo liczona w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 39. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY

Populacja	Progowa cena zbytu netto (z RSS)		Progowa cena zbytu netto (bez RSS)	
	NFZ	NFZ+ pacjenci	NFZ	NFZ+ pacjenci
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (Wariant 1);	[redacted]	[redacted]	17 075,64	17 675,61
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ F2 (Wariant 2);	[redacted]	[redacted]	11 023,36	11 394,46
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera	[redacted]	[redacted]	10 520,17	10 931,12

4.5.4. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę współczynnika ICUR o ≥30%

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Wartość w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (Wariant 1);	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
	Horyzont modelu	30 lat	[redacted]	[redacted]
	Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR		[redacted]	[redacted]
	Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR		[redacted]	[redacted]
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3		[redacted]	[redacted]
	Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4		[redacted]	[redacted]
	Minimalne koszty stanów zdrowia		[redacted]	[redacted]
	Maksymalne koszty stanów zdrowia		[redacted]	[redacted]
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]

„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 [%]
przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (Wariant 2);		zdrowotnych		
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
		Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR		
		Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3		
		Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4		
		Horyzont modelu	30 lat	
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera	Zmiana stóp dyskontowych	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		
		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
		Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR		
		Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla TPV/PR		
		Horyzont modelu	30 lat	

Populacja: Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (Wariant 2)

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR < 3xPKB per capita) TPV+ PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR > 3xPKB per capita):

- zmiana wartości dla prawdopodobieństwa SVR dla TPV/PR na minimalne prawdopodobieństwo wyznaczone w oparciu o dolną granicę 95%CI (wyniki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS)
- zmiana wartości dla prawdopodobieństwa przejścia między stanami F0/2->F3 na minimalne prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie publikacji Shepherd 2007 (wyniki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS)
- zmiana horyzontu modelu z dożywotniego na horyzont wynoszący 30 lat (wyniki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS)
- zmiana stóp dyskontowych na stopy dyskontowe wynoszące odpowiednio 5% dla kosztów i 5% dla efektów (perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS)

Populacja: Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR < 3xPKB per capita) TPV+ PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR > 3xPKB per capita):

- zmiana wartości dla prawdopodobieństwa SVR dla TPV/PR na minimalne prawdopodobieństwo wyznaczone w oparciu o dolną granicę 95%CI (wyniki z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS)
- zmiana wartości dla prawdopodobieństwa przejścia między stanami F3->F4 oraz F0/2->F3 na minimalne prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie publikacji Shepherd 2007 (wyniki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS).
- zmiana charakterystyki pacjentów na charakterystykę demograficzną pacjentów z badań RCT (wyniki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS).
- zmiana stóp dyskontowych na stopy dyskontowe wynoszące odpowiednio 5% dla kosztów i 5% dla efektów (wyniki z perspektywy wspólnej i perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS)
- zmiana horyzontu modelu z dożywotniego na horyzont wynoszący 30 lat (wyniki z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS)

W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, nie doszło do zmiany wniosków dotyczących opłacalności.

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

Największy spadek inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności zaobserwowano przy zmianie stóp dyskontowych, natomiast największy wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności odnotowano przy zmianie: prawdopodobieństw osiągnięcia SVR, prawdopodobieństw dla przejść między stanami F0/2 -> F3/ F3 -> F4. Przyjęcie minimalnych prawdopodobieństw dla osiągnięcia SVR, przejść między stanami F0/2 -> F3/ F3 -> F4 wpływa istotnie na zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy w każdej z analizowanych subpopulacji, miała zmiana kluczowych parametrów modelu: prawdopodobieństw przejść między stanami i prawdopodobieństw osiągnięcia SVR.

4.5.5. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono jedno i wielokierunkową analizę wrażliwości testując następujące założenia:

- Prawdopodobieństwa przejść między stanami przyjęte na podstawie prawdopodobieństw (pF3_F4; pF4_DC; pF4_HCC; pDC_HCC; pDC_LT; średnia z pDC_DTH i pPDC_DTH; pHCC_LT; pHCC_DTH; pLT_DTH; pPLT_DTH) wykorzystanych w modelu dla preparatu Victrelis (AOTM-OT-4351-35/2014)

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT – Wariant 1);	[redacted]	1,669	[redacted]
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - Wariant 2);	[redacted]	1,176	[redacted]
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1)	[redacted]	1,061	[redacted]

- Wartości kosztowe dla stanów przyjęte na podstawie kosztów (cF_0-4; cSVR_0-4; cDC; cHCC; cLT; cPLT i koszty działań niepożądanych) wykorzystanych w modelu dla preparatu Victrelis (AOTM-OT-4351-35/2014)

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT – Wariant 1);	[redacted]	1,599	[redacted]
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - Wariant 2);	[redacted]	0,992	[redacted]
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1)	[redacted]	0,933	[redacted]

- Brak wzrostu użyteczności w stanie SVR

Tabela 43. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT – Wariant 1);	[redacted]	1,217	[redacted]
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - Wariant 2);	[redacted]	0,756	[redacted]
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1)	[redacted]	0,591	[redacted]

- Prawdopodobieństwo przejścia między stanami: łagodne WZW C -> umiarkowane WZW C – 0,025; umiarkowane WZW C -> wyrównana marskość wątroby – 0,037; wartości zostały przedstawione w raporcie ERG (ERG 2011 str 47 wartości prawdopodobieństw zawarte w modelach dla peginterferonu alfa ocenianych przez ERG).

Tabela 44. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania TPV+PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ+P

Populacja	Różnica kosztów	Różnica efektów	ICUR
Chorzy z genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT (naïve, IL28B CT – Wariant 1);	[redacted]	0,958	[redacted]
Chorzy z genotypem 1 HCV, <u>wcześniej nieleczeni</u> przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 (naïve, F2-F4 - Wariant 2);	[redacted]	0,595	[redacted]
Chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera (experienced, F0-F1)	[redacted]	0,644	[redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Całkowitą populację docelową dla telaprewiru w rozszerzonym programie można podzielić ze względu na aktualny status refundacji inhibitorów proteazy w ramach istniejącego programu lekowego, tj.

- Populacja, w której inhibitory proteazy są obecnie refundowane (w ramach aktualnych wskazań refundacyjnych), w tym:
 - wcześniej nieleczeni chorzy, u których stwierdza się jednocześnie włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs12979860 IL28B TT;
 - uprzednio leczeni chorzy, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.
- Populacja, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla Incivo, tj.:
 - wcześniej nieleczeni chorzy, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera oraz genotyp CT interleukiny IL28B;
 - uprzednio leczeni chorzy, u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera.

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

Jako podstawowe oszacowanie uwzględniające całkowitą liczebność populacji docelowej, w której można zastosować wnioskowany preparat, przeprowadzono oszacowanie oparte na rzeczywistym zużyciu terapii przeciwwirusowych w Polsce. Obliczeń dokonano w oparciu o dane dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków stosowanych w programach lekowych, publikowanych comiesięcznie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w formie komunikatów DGL. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań preparatów interferonów pegylowanych alfa w 2013 r. oraz założeń dotyczących średniego dawkowania, czasu trwania terapii i struktury występowania genotypów G1/4 i G2/3 w populacji leczonych oszacowano, że **aktualne zużycie leków w programie leczenia WZW C odpowiada pełnej terapii 2 370 pacjentów z genotypem 1**. W oparciu o dane z ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych założono, że **█**% wszystkich terapii przeciwwirusowych dotyczy pacjentów uprzednio nieleczonych, natomiast **█**% pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo.

W ramach przeprowadzonego oszacowania, obliczono populację chorych z genotypem 1 HCV, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu. Roczna liczebność populacji, o którą będzie rozszerzony program lekowy z udziałem telaprewiru, wynosi 836 osób, z czego 692 stanowią pacjenci uprzednio nieleczeni, u których stwierdza się jednocześnie włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg Scheuera i genotyp CT interleukiny IL28B, a 144 – chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo, w stopniu zwłóknienia 0-1.

Roczną liczbę pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C autorzy analizy oszacowali na 649 chorych, █

Podział całkowitej populacji ze względu na dotychczasowe i nowe wskazania refundacyjne w scenariuszu aktualnym i nowym przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 45. Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia*	Populacja, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Populacja zgodna z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Rok 1					
TPV/PR	-	-	108	433	541
BOC/PR	-	-	36	145	182
PR	692	144	-	-	837
Razem	692	144	145	578	1 559
Rok 2					
TPV/PR	-	-	114	456	571
BOC/PR	-	-	38	153	192
PR	692	144	-	-	837
Razem	692	144	152	610	1 599

* TPV - telaprewir; BOC - boceprewir; PR - pegiinterferon alfa + rybawiryna; PI - inhibitory proteazy

Tabela 46. Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym (warior podstawowy)

Schemat leczenia*	Populacja, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Populacja zgodna z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Rok 1					
TPV/PR	307	64	108	433	911
BOC/PR	-	-	36	145	182
PR	386	80	-	-	466
Razem	692	144	145	578	1 559
Rok 2					
TPV/PR	623	130	114	456	1 323
BOC/PR	-	-	38	153	192
PR	69	14	-	-	84
Razem	692	144	152	610	1 599

* TPV - telaprewir; BOC - boceprewir; PR - pegiinterferon alfa + rybawiryna; PI - inhibitory proteazy

Udziały

Udział TPV/PR w pierwszym roku refundacji obliczono jako iloczyn docelowego udziału (tabela poniżej) oraz tempa osiągnięcia tego udziału w pierwszym roku (49,2%).

Tabela 47. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez TPV/PR w scenariuszu nowym

Warior analizy	Docelowy poziom zastępowania PR przez TPV/PR	
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni

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

Podstawowy	90%	90%
Minimalny	75%	60%
Maksymalny	100%	100%

Perspektywa

Płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od II. półrocza 2015 r. do I. półrocza 2017 roku.).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W **scenariuszu istniejącym** założono stan aktualny, w którym preparat Incivo finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych:

- włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera
- dotaddkowo u pacjentów wcześniej nieleczonych, genotyp rs12979860 IL28 TT.

Chorzy z genotypem 1 HCV niespełniający powyższych kryteriów otrzymują standardową terapię dwulekową z zastosowaniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Incivo w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla telaprewiru o dorosłych pacjentów:

- uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się jednocześnie włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs12979860 IL28B CT;
- uprzednio leczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera;

Dodatkowe założenia:

- Wnioskowana modyfikacja programu nie spowoduje zmian w zakresie kwalifikacji leku Incivo do grupy limitowej (pozostanie w Istniejącej grupie limitowej - 1113.2, inhibitory proteazy - telaprewir)
- W scenariuszu nowym telaprewir zachowuje dotychczasowe udziały w obrębie obecnych wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy oraz przejmuje część udziałów terapii dwulekowej (tabela 43) w subpopulacjach o które będzie poszerzony program z udziałem Incivo.
- Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, w scenariuszu nowym założono utrzymanie istniejących ograniczeń refundacyjnych dla drugiego z refundowanych inhibitorów proteazy, boceprewiru.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Dawkowanie

Schematy dawkowania zgodny z zapisami CHPL dla Incivo.

Czas leczenia przeciwwirusowego

Tabela 48. Średni czas leczenia poszczególnymi schematami [tyg.]

Schemat leczenia	Upřednio nieleczeni		Upřednio leczeni	
	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]
Wariant uwzględniony w analizie Wnioskodawcy				
TPV/PR	11,87	35,18	11,54	40,01
BOC/PR	27,48	35,58	33,89	43,19
PR	0,00	48,00	0,00	48,00
Wariant maksymalny zgodny z programem lekowym - dodatkowy wariant AOTMiT				
TPV/PR	12,00	48,00	12,00	48,00
BOC/PR	32,00	48,00	44,00	48,00
PR	-	72,00*	-	72,00*
Wariant AOTM-OT-4351-35/2014 dla produktu Victrelis (boceprewir)** - dodatkowy wariant AOTMiT				

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

TPV/PR	11,00	38,00	11,00	49,00
BOC/PR	20,45	31,12	25,00	37,00
PR	-	40,40***	-	39,6****

* Wg danych SMPT, średni czas leczenia PegIFN w schemacie dwulekowym wynosi 44 tyg.

** do obliczeń wykorzystano model ekonomiczny przekazany wraz z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Victrelis (boceprewir).

*** Średni czas leczenia uprzednio nieleczonych PegIFN z F2-F4

**** Średni czas leczenia PegIFN pacjentów bez SVR z F0-F1

Uwaga analityków Agencji:

Ze względu na brak możliwości zweryfikowania średniego czasu leczenia dla poszczególnych terapii wskazanych przez Wnioskodawcę, w tabeli powyżej przedstawiono dodatkowy wariant uwzględniający maksymalny czas leczenia zgodny ze projektem programu lekowego zaakceptowanym przez MZ. Przedstawiono ponadto czas trwania leczenia uwzględniony w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4351-35/2014 dla produktu Victrelis (boceprewir).

Koszty

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

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - inhibitory proteazy (telaprewir, boceprewir)
 - terapia dwulekowa (pegylowany interferon alfa, rybawiryna)
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 49. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Cena hurtowa brutto (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)*
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Telaprewir	42 tabl. × 375 mg	10 330,74 zł	█ zł (scenariusz istniejący)
	Boceprewir	336 kaps. × 200 mg	14 105,28 zł	█ zł (scenariusz nowy)
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	810,46 zł
	Peginterferon alfa-2b	1 × 50 mcg	311,85 zł	295,47 zł
		1 × 80 mcg	498,96 zł	475,09 zł
		1 × 100 mcg	623,70 zł	594,97 zł
		1 × 120 mcg	748,44 zł	712,84 zł
		1 × 150 mcg	935,55 zł	888,23 zł
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	4,78 zł
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	2,79 zł

* W analizie wykorzystano średnie wartości refundacji za opakowania jednostkowe, pochodzące z ostatniego dostępnego komun. tj. narastająco za okres od początku roku do lipca 2014 r. (Komunikat DGL 23/10/2014).

** Cena za opakowanie uwzględniająca RSS zaproponowany przez Wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym dla produktu Victrelis (boceprewir).

Uwagi analityków Agencji:

1. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednej terapii preparatami przeciwwirusowymi, obliczony jako iloczyn kosztu tygodniowego terapii i długości trwania terapii. W wariantcie Wnioskodawcy przedstawiono koszty terapii uwzględnione w niniejszej analizie, natomiast ze względu na brak możliwości weryfikacji czasu trwania terapii jako istotnego parametru wpływającego na koszt terapii, Agencja przedstawiła dwa dodatkowe warianty obliczone na podstawie długości trwania terapii zgodnej z założeniami programu lekowego oraz AWA Victrelis (boceprewir).

Tabela 50. Koszt terapii leków przeciwwirusowych

Grupa leków	Lek	Koszt tygodniowy	Koszt za terapię [zł]** (koszt tygodniowy x czas trwania terapii)
-------------	-----	------------------	--

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

		Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)	Wariant Wnioskodawcy		Wariant maksymalny zgodny z PL		AOTM-OT-4351-35/2014 Victrelis (boceprewir)	
			Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Telaprewir							
	Boceprewir	3 496,92	96 095,36	118 510,62	111 901,44	153 864,48	71 512,01	87 423,00
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	810,46	38 902,08	38 902,08	58353,12	58 353,12	32742,584	32 094,22
	Peginterferon alfa-2b	665,48 *	31 943,04	31 943,04	47 914,56	47 914,56	26 885,39	26 353,01
Rybawiryna	Copegus®	1,09 *	52,32	52,32	78,48	78,48	44,61	43,16
	Rebetol®	0,72 *	34,56	34,56	51,84	51,84	29,47	28,51

* koszt ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała; ** Koszt za terapię nie uwzględnia kosztów monitorowania, działań niepożądanych i diagnostyki;

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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?	?	Jako podstawowe oszacowanie uwzględniające całkowitą liczebność populacji docelowej, w której można zastosować wnioskowany preparat, przeprowadzono oszacowanie oparte na rzeczywistym zużyciu terapii przeciwwirusowych w Polsce, na podstawie którego stwierdzono, że aktualne zużycie leków w programie leczenia WZW C odpowiada pełnej terapii 2 370 pacjentów z genotypem 1. Przekazane dane NFZ (tabela 56) wskazują na niedoszacowanie przez Wnioskodawcę liczebności pacjentów stosujących interferony pegylowane alfa 2a i 2b a także liczebności pacjentów stosujących inhibitory proteazy (telaprewir i boceprewir).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od II. półrocza 2015 r. do I. półrocza 2017 roku.).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizie Wnioskodawcy, przyjęto że roczny przyrost populacji przyjmujących terapię trójlekową wynosi 5,5%. Dane populacyjne dla lat 2013-2014 przekazane przez NFZ wskazują na znacznie wyższy przyrost populacji trójlekowej, wynoszący 19% rocznie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Komparatorem dla telaprewiru przyjętym w analizach jest schemat dwulekowy: interferon pegylowany alfa + rybawiryna. W analizie Wnioskodawcy nie rozważono przedstawienia alternatywnego scenariusza, w którym część udziałów populacji docelowej dla rozszerzonych wskazań refundacyjnych zostanie przejęta przez boceprewir. Założenie potwierdza opinia [REDAKTOWANE] który twierdzi, iż połowa z tej grupy chorych będzie kwalifikowana do traktowanej jako równoważnej terapii trójlekowej z boceprewirem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych na leczenia preparatem Incivo pacjentów z genotypem 1 wzw typu c wynosi 47,7 mln zł (stan na 2014 rok). Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, wartość refundacji telaprewiru w 2013 roku wyniosła 30 mln zł, natomiast w <u>okresie styczeń - wrzesień 2014 wyniosła 46,97 mln zł</u> . W związku z czym wydatki aktualne przedstawione przez wnioskodawcę wydają się być nieznacznie niedoszacowane. W przypadku przyszłej sprzedaży wnioskodawca uwzględnił zbyt niski roczny przyrost pacjentów leczonych terapią trójlekową.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu Incivo (1113.2, inh bitory proteazy - telaprewir)
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
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)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów / pacjentoterapii
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	2 370 pacjentów
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	Wariant podstawowy: Rok 1: 837 (w tym 370 pacjentów stosujących TPV, 466 pacjentów stosujących PR) Rok 2: 837 (w tym 753 pacjentów stosujących TPV, 84 pacjentów stosujących PR)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	486 pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	Rok 1: Brak pacjentów stosujących TPV, 837 pacjentów stosujących PR Rok 2: Brak pacjentów stosujących TPV, 837 pacjentów stosujących PR
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Wariant podstawowy: Rok 1: 837 (w tym 370 pacjentów stosujących TPV, 466 pacjentów stosujących PR) Rok 2: 837 (w tym 753 pacjentów stosujących TPV, 84 pacjentów stosujących PR)

* Liczebność populacji, o którą będzie rozszerzony program dla telaprewiru. Całkowita populacja kwalifikująca się do leczenia telaprewirem w ramach wnioskowanego programu lekowego została przedstawiona w tab. 45., 46.

Uwaga analityków Agencji:

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, terapię telaprewirem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2” stosowano w 2013 roku u 375 pacjentów, natomiast w okresie od stycznia do października 2014 u 637 pacjentów. Z uwagi na fakt, iż oszacowanie Wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów, u których terapia jest obecnie stosowana zostało obliczone na podstawie danych sprzedażowych za okres od czerwca 2013 do maja 2014, na podstawie danych NFZ oszacowano liczbę pacjentów w analogicznym okresie, wynoszącą 690 pacjentów. Wskazuje to na niedoszacowanie powyższej populacji w analizie Wnioskodawcy.

Tabela 53. Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich
[REDACTED]	Zdaniem Prof. dr hab. n. med. Roberta Flisiaka (Prezesa Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego), roczna liczba zakażeń wirusem HCV wynosi łącznie 200 tys. przypadków, w tym 10800 osób z genotypem 1. Zgodnie z analizą struktury rynku farmaceutycznego w roku 2013, u 74% (7992) była to pierwsza terapia, a u 26% (2808) reterapia wynikająca z wcześniejszego niepowodzenia leczenia. Zgodnie z założeniami przedstawionymi przez Profesora, szacowana liczba chorych uprzednio nieleczonych kwalifikowanych do leczenia trójlekowego zgodnie ze wskazaniem zawartym na początku formularza zostanie zawężona do 3300 pacjentów. Przedstawione stanowisko eksperckie zawiera również założenie, iż połowa chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, będzie kwalifikowana do traktowanej jako równoważnej terapii trójlekowej z Boceprewirem. Profesor, zwraca ponadto uwagę, że „w ostatecznym procesie kwalifikacji do leczenia włączanych jest tylko 80% chorych spośród spełniających kryteria, a to najczęściej ze względu na niemożność skontaktowania się z pacjentem oczekującym na leczenie (pacjenci oczekujący czasem kilka miesięcy w kolejce zmieniają miejsce zamieszkania lub numer telefonu), odmowę rozpoczęcia kuracji w aktualnym okresie, chęć oczekiwania na nowe bezpieczniejsze i bardziej skuteczne formy leczenia.”
[REDACTED]	„1800 osób, 350 nowych przypadków w ciągu roku (oszacowanie własne).”
[REDACTED]	„[...] Szacunki są opracowane przy założeniu, że liczba kwalifikacji do terapii nie zmniejszy się i dotyczyć będzie około 4.000 osób rocznie, co oznacza, iż genotypem 1 HCV jest zakażonych wśród nich około 2400 osób. Jeśli reterapia dotyczyć będzie 400 osób, to 2.000 chorych będzie kwalifikowanych do terapii po raz pierwszy. W chwili obecnej zarzuca się pomysł oznaczania alleli IL-28B.”

Tabela 54. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c, ICD-10 B18.2”

Substancja czynna	2012	2013	styczeń-październik 2014
Telaprewir	-	375	637
Boceprewir	-	191	475
Interferon pegylowany alfa - 2A	2 867	4 495	4 254
Interferon pegylowany alfa - 2B	1 197	1 699	1 327

Udostępnione przez NFZ dane wskazują na niedoszacowanie przez Wnioskodawcę liczebności pacjentów stosujących interferony pegylowane alfa 2A i 2B a także liczebności pacjentów stosujących inhibitory proteazy (telaprewir i boceprewir).

W ramach obliczeń własnych, przedstawiono alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych populacyjnych przekazanych przez NFZ

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego pozostanie przy obecnym zakresie refundacji leku Incivo (telaprewir) w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. U pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektu rozszerzonego programu lekowego w scenariuszu istniejącym, założono stosowanie schematu dwulekowego: peginterferon alfa + rybawiryna.

W wariantcie z RSS uwzględniono propozycję instrumentu podziału ryzyka zaproponowaną przez Wnioskodawcę dla preparatu Incivo a także rzeczywisty koszt stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny oszacowany na podstawie komunikatu DGL za okres od stycznia do lipca 2014, publikującego wartości zrefundowanych opakowań powyższych substancji czynnych.

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

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz istniejący bez RSS (z RSS) [zł]

Kategoria kosztów	Wydatki w populacji, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Wydatki w populacji zgodnej z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Rok 1					
Koszt całkowity	44 314 498 ()	9 250 354 ()	23 653 425 ()	100 652 482 ()	177 870 759 ()
w tym: telaprewir (Incivo)	0	0	13 262 025 ()	51 575 957 ()	64 837 982 ()
Rok 2					
Koszt całkowity	44 314 498 ()	9250354 ()	24 950 070 ()	106 170 103 ()	184 685 026 ()
w tym: telaprewir (Incivo)	0 0	0 0	13 989 030 ()	54 403 275 ()	68 392 305 ()

W scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet, preparat Incivo nie jest finansowany w ramach rozszerzonego programu lekowego. Prognozowane koszty całkowite płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym związane są ze stosowaniem w ramach istniejącego programu lekowego peginterferonu alfa + rybawiryny w schmacie dwulekowym, diagnostyki i monitorowania leczenia a także leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym, prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego w ramach rozszerzonych wskazań refundacyjnych wyniosą: w pierwszym roku i drugim roku refundacji 53,6 mln zł ().

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

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz nowy bez RSS (z RSS)

	Kategoria kosztów	Wydatki w populacji, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Wydatki w populacji zgodnej z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Rok 1					
	Koszt całkowity	76 807 697 ()	16 219 972 ()	23 653 425 ()	100 652 482 ()	217 333 576 ()
	w tym: telaprewir (Incivo)	37 577 818 ()	7 623 720 ()	13 262 025 ()	51 575 957 ()	110 039 520 ()
	Rok 2					
	Koszt całkowity	110 355 821 ()	23 415 865 ()	24 950 070 ()	106 170 103 ()	264 891 859 ()
	w tym: telaprewir (Incivo)	76 375 637 ()	15 494 953 ()	13 989 030 ()	54 403 275 ()	160 262 895 ()

W scenariuszu nowym, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Incivo w ramach rozszerzonych wskazań refundacyjnych wynoszą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 93,0 mln zł () zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 133,8 mln zł () zł z RSS) w drugim roku refundacji;

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

- w scenariuszu minimalnym: 85,3 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 118,0 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 97,4 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 142,7 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)

	Kategoria kosztów	Wydatki w populacji, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Wydatki w populacji zgodnej z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Rok 1					
	Koszt całkowity	32 493 199 (██████████)	6 969 617 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	39 462 817 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	37 577 818 (██████████)	7 623 720 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	45 201 538 (██████████)
	Rok 2					
	Koszt całkowity	66 041 323 (██████████)	14 165 510 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	80 206 833 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	76 375 637 (██████████)	15 494 953 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	91 870 590 (██████████)
Scenariusz minimalny	Rok 1					
	Koszt całkowity	27 077 666 (██████████)	4 646 412 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	31 724 078 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	31 314 848 (██████████)	5 082 480 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	36 397 328 (██████████)
	Rok 2					
	Koszt całkowity	55 034 436 (██████████)	9 443 674 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	64 478 109 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	63 646 364 (██████████)	10 329 968 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	73 976 333 (██████████)
Scenariusz maksymalny	Rok 1					
	Koszt całkowity	36 103 555 (██████████)	7 744 019 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	43 847 574 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	41 753 131 (██████████)	8 470 800 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	50 223 931 (██████████)
	Rok 2					
	Koszt całkowity	73 379 248 (██████████)	15 739 456 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	89 118 704 (██████████)
	w tym: telaprewir (Incivo)	84 861 819 (██████████)	17 216 614 (██████████)	0 (██████████)	0 (██████████)	102 078 433 (██████████)

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Incivo w ramach rozszerzonych wskazań refundacyjnych spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 39,5 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 80,2 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu minimalnym: 31,7 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 64,5 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 43,8 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 89, mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji.

5.3.2. Dodatkowy wariant analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy zawiera dodatkowy wariant oszacowania epidemiologicznego populacji, o którą ma zostać rozszerzony program lekowy dla telaprewiru. Oszacowania oparto na danych Państwowego Zakładu Higieny, danych rejestru SMPT oraz publikacjach: *Panskiuk 2013*, *Aestimo 2012a*, *Kaczor 2014*.

Epidemiologiczne oszacowanie populacji docelowej wyniosło 919 pacjentów, co stanowi wyższy wynik w porównaniu do oszacowania w analizie podstawowej (837 pacjentów).

Wyniki dodatkowego oszacowania populacji przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wykazały, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Incivo w ramach rozszerzonych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu (wariant podstawowy), zostaną wygenerowane koszty inkrementalne w wysokości: 43,4 mln zł ([] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 88,2 mln zł ([] zł z RSS) w drugim roku refundacji.

5.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono alternatywne oszacowanie populacji całkowitej i docelowej na podstawie danych przekazanych przez NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych inhibitorami proteazy (telaprewir, boceprewir) oraz interferonami pegyłowanymi alfa 2a i 2b w okresie od roku 2012 do października 2014 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”. Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę.

W analizie Wnioskodawcy, liczebność pacjentów z genotypem 1 stosujących interferony pegyłowane została oszacowana na 2370 pacjentów, natomiast liczba pacjentów stosujących terapię trójelekową na 649 pacjentów. Dane populacyjne przekazane przez NFZ wykazały, że liczebność pacjentów stosujących interferony pegyłowane wynosi 6 194, natomiast przyjęcie założenia o występowaniu genotypu 1 u 80% (*Flisiak 2013*) pacjentów z WZW typu C wskazuje, że powyższa populacja, zawężona do występowania genotypu 1, wynosiła w 2013 roku 4955 pacjentów. Dane NFZ umożliwiły ponadto oszacowanie liczby pacjentów przyjmujących terapię trójelekową z zastosowaniem telaprewiru i boceprewiru, wynoszącą 1334 pacjentów w 2014 roku.

W analizie Wnioskodawcy, na podstawie danych sprzedażowych dla okresu VI.2013 - V. 2014 przyjęto, że roczny przyrost populacji przyjmujących terapię trójelekową wynosi 5,5%. Dane populacyjne dla lat 2013-2014 przekazane przez NFZ wskazują na znacznie wyższy przyrost populacji trójelekowej wynoszący 19% rocznie, co zostało uwzględnione w niniejszym oszacowaniu.

Tabela 58. Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) - oszacowanie Agencji

Schemat leczenia*	Populacja, o którą będzie rozszerzony program dla TPV		Populacja zgodna z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla PI		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leчени	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leчени	
Rok 1					
TPV/PR	-	-	217	865	1 082
BOC/PR	-	-	161	646	807
PR	1 448	430	-	-	1 878
Razem	1 448	430	378	1 511	3 767
Rok 2					
TPV/PR	1 303	387	258	1 030	2 977
BOC/PR	-	-	192	768	961
PR	145	43	-	-	188
Razem	1 448	430	450	1 798	4 126

* TPV - telaprewir; BOC - boceprewir; PR - pegiinterferon alfa + rybawiryna; PI - inhibitory proteazy;

Alternatywne oszacowanie populacji całkowitej i docelowej przeprowadzone przez Agencję na podstawie danych NFZ wykazało, iż populacja, o którą będzie rozszerzony program lekowy dla telaprewiru wyniesie 1878 pacjentów.

Wyniki powyższego oszacowania wykazały, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Incivo w ramach rozszerzonych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, zostaną wygenerowane koszty inkrementalne w wysokości: 88,1 mln zł ([] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 180,3 mln zł ([] zł z RSS) w drugim roku refundacji. W porównaniu do wyników analizy podstawowej stanowi to wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego o 48,7 mln zł ([] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 100,0 mln zł ([] zł z RSS) w drugim roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem powyższego oszacowania jest przyjęcie czasu trwania terapii telaprewirem i boceprewirem na podstawie założeń Wnioskodawcy.

Na podstawie danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań telaprewiru i boceprewiru z komunikatów DGL oraz przekazanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów stosujących powyższe substancje czynne za okres 2013 – 2014 jest możliwość oszacowania średniego czasu trwania terapii. Jednak takie oszacowanie jest zaniżone w porównaniu do rzeczywistego czasu leczenia, co wynika z uwzględnienia w rocznych danych NFZ także pacjentów którzy rozpoczęli leczenie ale nie ukończyli go w danym roku (pacjenci kontynuujący leczenie w następnym roku).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W rekomendacjach PGE HCV 2014 i EASL 2014 podkreślono, że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych.

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

„Zaproponowany projekt programu lekowego w aktualnej formie nie powinien zostać zaakceptowany ze względu na niedostateczną skuteczność proponowanych opcji terapeutycznych i ich profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapiami już zarejestrowanymi w UE i refundowanymi w niektórych krajach. Jednak uwzględniając realia polskie można tymczasowo akceptować projekt obejmujący terapię trójlekową z zastosowaniem inhibitorów proteazy pierwszej generacji (boceprewir i telaprewir) pod warunkiem wyeliminowania z niego zapisów, które w sposób pozamerytoryczny i niemożliwy do zaakceptowania z punktu widzenia etyki i farmakoekonomiki ograniczają dostęp do terapii pacjentom zagrożonym rozwojem marskości i raka wątroby. Po wyeliminowaniu z przedstawionego projektu dwóch kluczowych jego wad:

- selekcji genetycznej pacjentów w oparciu o oznaczanie w materiale genetycznym człowieka genotypów IL28B,
- preferowaniu biopsji wątroby z jednoczesnym ograniczaniem dostępu do elastografii w procesie kwalifikacji do leczenia,

będzie on mógł być zaakceptowany do czasu ustalenia refundacji zarejestrowanych już w UE leków o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa, w tym terapii w schematach bezinterferonowych.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Incivo (telaprewir).”

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, które pozwoli uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w wysokości pokrywającej szacowane wydatki płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań, w jakich miałyby być refundowany produkt Incivo, polega na objęciu refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: trastuzumabu (Herceptin), rytuksymabu (MabThera) i etanerceptu (Enbrel).

Wymienione produkty lecznicze są umieszczone w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” i obecnie nie posiadają refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty trastuzumabu, rytuksymabu i etanerpcetu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi. Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leków Herceptin i MabThera, oraz zakładaną utratę ochrony patentowej dla produktu Enbrel w 1. półroczu 2015 roku, według Wnioskodawcy prawdopodobne jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Według autorów analizy racjonalizacyjnej, po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25%, co pozwoli wygenerować oszczędności w budżecie NFZ.

Tabela 59. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Lek	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]	Uwolnione środki [zł/rok]
Trastuzumab (Herceptin)	13 836 847	-4,68720	64 856 071
Rytuksymab (MabThera)	16 296 113	-3,20908	52 295 448
Etanercept (Enbrel)	4 358 317	-5,24475	22 858 280
RAZEM			140 009 799

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Herceptin, MabThera i Enbrel wynosi 140 zł mln zł rocznie.

Tabela 60. Bilans wydatków płatnika

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
Rok 1		-140 009 799	
Rok 2		-140 009 799	

Wdrożenie proponowanych przez Wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji produktu Incivo, o [] zł w pierwszym roku refundacji i [] zł w drugim roku refundacji.

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 8 rekomendacji refundacyjnych (Francja - HAS z 2014 i 2011 r., Kanada – CADTH/CDEC z 2013 i 2012 r., Wielka Brytania - NICE z 2012 r., Australia - PBAC 2012 i 2011 r., Szkocja – 2 x SMC 2011 r., Wielka Brytania – GMMMG z 2011 r. dotychczas nieleczeni oraz uprzednio leczeni) odnoszących się do finansowania leku telaprewiru, jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie, prócz jednej (PBAC listopad 2011 r.), opowiadały się za finansowaniem telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1. Jedynie rekomendacja CADTH z 2013 i 2012 r. ogranicza terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>HAS (Francja), maj 2014 i grudzień 2011</p>	<p>Incivo (telaprewir), 375 mg, we wskazaniu: w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego WZW C, spowodowanego zakażeniem genotypem 1 HCV, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (w tym – z marskością wątroby):</p> <ul style="list-style-type: none"> • albo dotychczas nieleczonych, • albo leczonych wcześniej IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym), w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w tym pacjentów, u których nastąpił nawrót, u których wystąpiła odpowiedź częściowa lub, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. 	<p><u>Zalecenia:</u> Pozytywnie zaopiniowano wniosek o włączenie telaprewiru do wykazu leków refundowanych; jednocześnie zalecono ponowną ocenę leku, w szczególności pod kątem działań niepożądanych ze strony skóry. Poziom refundacji: 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dodanie telaprewiru do peg-IFN α z rybawiryną spowodowało zwiększenie odsetka SVR (HCV RNA niewykrywalne w 24 tygodniu od zakończenia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów, dotychczas nieleczonych: 74,7 % versus 43,8 % ($p < 0,0001$); • dorosłych pacjentów, dotychczas nieleczonych: 64,3 % versus 16,7 % ($p < 0,0001$). <p>Dodanie telaprewiru do peg-IFN α z rybawiryną zwiększa częstość zdarzeń niepożądanych, szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych.</p> <p><u>W maju 2014 roku Komisja Przejrzystości HAS wydała oświadczenie o konieczności ponownej oceny rzeczywistych korzyści wynikających ze stosowania telaprewiru, powołując się na dostępność nowych metod leczenia (HAS).</u></p>
<p>CADTH - CDEC (Kanada), maj 2013 i styczeń 2012</p>	<p>Telaprewir (Incivek), wskazanie: przewlekłe WZW C</p>	<p><u>Zalecenia:</u> CDEC rekomenduje objęcie telaprewiru refundacją w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, pod warunkiem spełnienia każdego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie ceny, • wykrywalne HCV RNA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • zwłóknienie wątroby w stopniu zaawansowania, na podstawie wyników biopsji, F2, F3 lub F4, • brak współistniejącego zakażenia HIV, • ty ko jeden kurs leczenia (12 tygodni). <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W pięciu podwójnie zaślepionych badaniach z randomizacją, do których włączono pacjentów dotychczas nieleczonych (3 RCT) lub uprzednio leczonych (2 badania), w grupach, w których do leczenia peg-IFN α i rybawiryną dodano telaprewir, odsetek SVR był istotnie statystycznie wyższy od grup, w których dodano placebo. 2. Przy zaproponowanej, poufnej cenie, koszt 12-tyg. leczenia telaprewirem wynosi ok. 34 968 dol. kanadyjskich, bez uwzględnienia kosztu peg-IFN α i rybawiryny. Przy tej cenie całkowity koszt leczenia telaprewirem (12 tyg. plus peg-IFN α i rybawiryna przez 24-48 tyg.) kształtuje się w zakresie 45-55 tys. dol. kanadyjskich, co jest kwotą ponad dwukrotnie wyższą od kosztu samej terapii dwulekowej peg-IFN α i rybawiryną (19 800 dol. kanadyjskich; 48 tyg. leczenia). 3. Oszacowania efektywności kosztów telaprewiru, przedstawione przez producenta, obciążone były znaczącą niepewnością. Po przeliczeniu wyników, po wprowadzeniu konserwatywnych wartości wejściowych, oszacowania kosztu dodatkowego QALY przekroczyły 50 tys. dolarów kanadyjskich dla większości populacji, z wyłączeniem pacjentów w nawrocie. <p>Komitet zauważył ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt telaprewiru znacznie przekracza koszty inhibitorów proteazy stosowanych w innych wskazaniach. • Aby uzasadnić ponoszenie dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem telaprewiru, dodawanego do peg-IFN α i rybawiryny, potrzebne jest istotne obniżenie jego ceny. • Terapia prowadzona w schemacie „leczenia uzależnionego od odpowiedzi” (RTG), wg zaleceń w ChPL, pozwalająca na skrócenie czasu leczenia peg-IFN α i rybawiryną (24 tyg.), byłaby mniej kosztowna niż pełen cykl terapii, u pacjentów, wobec których takie postępowanie jest właściwe. • W ChPL zaleca się przerwanie terapii u wszystkich pacjentów, u których wystąpi:

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> ○ HCV RNA > 1000 j.m./ml w 4. lub 12. tyg. leczenia lub ○ potwierdzona wiremia HCV RNA w 24 tyg. leczenia. • Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV byli wykluczani z badań klinicznych. • Nie przeprowadzono RCTs pozwalających ocenić korzyść kliniczną z powtarzania leczenia inhibitorem proteazy u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, wobec czego brak jest dowodów naukowych uzasadniających leczenie powtarzane lub sekwencyjne z udziałem leków z tej grupy. • Stosunek korzyści do ryzyka wskazuje, że pierwszeństwo dostępie do leczenia telaprewirem powinno przysługiwać pacjentom z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem wątroby.
<p>NICE (Anglia, Walia), kwiecień 2012 NICE TAG 252</p>	<p>Telaprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1</p>	<p><u>Zalecenia</u> Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną <u>jest zalecany</u> jako opcja w leczeniu u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie byli uprzednio leczeni lub • po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w tym u osób, u których wystąpił nawrót, częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną ma wyższą efektywność kliniczną niż peg-IFN α z rybawiryną bez telaprewiru w wywoływaniu SVR u dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych pacjentów. • Telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną stanowi kosztowo-efektywne zużycie zasobów NHS i terapia ta powinna być rekomendowana jako opcja leczenia przewlekłego WZW C, genotyp 1 u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, którzy nie byli uprzednio leczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. <p>W rekomendacji wskazano ponadto m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet [tj. <i>NICE Appraisal Committee</i>] wziął pod uwagę negatywny wpływ choroby na życie pacjentów; uznał również, że SVR może mieć istotny, pozytywny wpływ na zdrowie publiczne, poprzez ograniczenie transmisji zakażenia HCV. • W odniesieniu do efektywności klinicznej telaprewiru, komitet przyjął wniosek, że telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną jest skuteczniejszy od samego peg-IFN α i rybawiryny w indukowaniu SVR u dotychczas nieleczonych pacjentów, jak również u pacjentów uprzednio leczonych, w tym pacjentów, u których nastąpił nawrót zakażenia, odpowiedź częściowa, lub którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. • Ze względu na brak rutynowego stosowania w aktualnej praktyce klinicznej oceny genotypu IL-28B, jak również brak dowodów statystycznej istotności różnicy efektywności telaprewiru, w zależności od genotypu IL-28B, Komitet uznał za niewłaściwe formułowanie odrębnych rekomendacji dla różnych genotypów IL-28B. • Ze względu na skąpe dane, Komitet uznał za niewłaściwe formułowanie odrębnych rekomendacji dla poszczególnych stopni zwłóknienia wątroby. • W odniesieniu do działań niepożądanych telaprewiru Komitet skonkludował, że ze zwiększoną przy zastosowaniu telaprewiru częstość niepożądanych reakcji można opanować w ramach standardowej opieki zdrowotnej. • Rozpatrując założenia modelu ekonomicznego producenta i uwagi zgłoszone do modelu przez ERG, Komitet uznał, że pomimo wskazanych mankamentów (np. nieuwzględnienia, że umieralność pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest wyższa niż w populacji ogólnej), model jest wystarczający do oceny efektywności kosztów telaprewiru; zasadniczo za właściwe uznano również oszacowania kosztów w modelu, a błędy i niedoszacowania związane z wartością użyteczności stanów zdrowia – za nieznacznie wpływające na ICER. • Komitet wziął pod uwagę zastrzeżenia ERG oraz wyniki analiz wrażliwości i za najbardziej prawdopodobne oszacowania ICER uznał kwoty 18 000 funtów i 10 000 funtów/QALYG, odpowiednio dla dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych pacjentów. • Komitet wziął pod uwagę szereg korzyści związanych ze zdrowiem, które wpłynęłyby na zmniejszenie wartości ICER, gdyby zostały uwzględnione w modelu: korzyści dla zdrowia publicznego, wynikające ze zmniejszenia częstości transmisji zakażeń HCV, w wyniku skutecznych wyleczeń oraz ograniczenie piętna zakażenia HCV, u pacjentów, którzy uzyskają SVR. Komitet wziął również pod uwagę szereg czynników, które – jeśli zostałyby uwzględnione w modelu – spowodowałyby zwiększenie ICER: większą niż w modelu umieralność pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, niepewność związaną z wartościami użyteczności, sporadyczne stosowanie erytropoetyny u pacjentów z ciężką niedokrwistością, stosowanie peg-IFN α-2b zamiast peg-IFN α-2a, możliwość ponownego zakażenia oraz gorsze przestrzeganie reżymu terapeutycznego w rutynowej praktyce

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>klinicznej niż w warunkach badania klinicznego. W rezultacie Komitet uznał, że wzrost ICER do wartości przekraczającej próg efektywności kosztów jest mało prawdopodobny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet przedyskutował efektywność kosztów różnych strategii leczenia; rozważano możliwość porównania leczenia skojarzonego telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną z samym peg-IFN α i rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów, u których nie uzyskano SVR po 12 tyg. leczenia. Niemniej jednak porównywanie strategii sekwencyjnych nie ujęto w wyjściowym wymaganym zakresie analiz [NICE scope], w związku z czym wystąpienie do producenta o wykonanie takiego porównania nie byłoby właściwe. Ponadto eksperci ze strony pacjentów zgłosili, że przyjęcie strategii leczenia telaprewirem wyłącznie pacjentów, u których zawiodło leczenie peg-IFN α i rybawiryną, nie zostałyby dobrze przyjęte przez pacjentów. • Komitet uznał, że pomimo nieobecności pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV w badaniach rejestracyjnych, nie można bazując na obecnie dostępnych danych wskazać powodu do różnicowania świadczeń ze względu na ten czynnik. • Komitet uznał, że telaprewir nie spełnia kryteriów NICE dla zróżnicowanego dyskontowania korzyści zdrowotnych, co jednak pozostaje bez wpływu na rekomendację wobec telaprewiru. • Rozważając potencjalną innowacyjność telaprewiru Komitet uznał, że jest to nowa, wartościowa terapia leczenia przewlekłego WZW C (jakkolwiek nie stanowi przełomu w leczeniu WZW C). Komitet miał na uwadze, że niektóre korzyści zdrowotne nie zostały włączone do oszacowania QALY.
PBAC (Australia), marzec 2012	<p>Telaprewir, 375 mg, Incivo; Ponowne rozpatrzenie wniosku o refundację, w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych*, we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, przewlekłego WZW C, genotyp 1, u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, spełniających określone kryteria.</p> <p>Wnioskowane warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekcja 100 (Program Leków Wysokospecjalistycznych) • Do stosowania w szpitalach prywatnych i publicznych, po uzyskaniu specjalnej zgody • Prowadzone w akredytowanym ośrodku leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, przewlekłego WZW C u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, spełniających wszystkie, następujące kryteria: (1) Udokumentowane, przewlekłe zakażenie genotypem 1 HCV (powtórzony, pozytywny wynik testu wykrywającego przeciwciała anti-HCV i HCV RNA); (2) Kobiety w wieku rozrodczym niebędące w ciąży, niekarmiące oraz stosujące, razem z 	<p><u>Zalecenia:</u> Odroczyć decyzję; konieczne podjęcie negocjacji cenowych, prowadzących do znacznego, dalszego obniżenia ceny, co spowoduje zmniejszenie wpływu niepewności na współczynnik efektywności kosztów. PBAC uważa ponadto, że korzystne mogłoby być spotkanie z podmiotem odpowiedzialnym, podczas którego zostałyby ściślej określone miejsce telaprewiru w postępowaniu klinicznym, znaczenie jakościowej i ilościowej oceny HCV RNA i IL28B oraz grupa pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia telaprewirem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wg PBAC stosunek kosztów do efektów zdrowotnych jest obciążony znaczną niepewnością i może być nieakceptowalnie wysoki, podobnie jak szacowany wpływ na budżet. PBAC zauważa, że głównym źródłem niepewności w modelu ekonomicznym są dane wejściowe; jednocześnie PBAC wziął pod uwagę, że lepsze dane wejściowe nie są obecnie dostępne. PBAC miał również na uwadze, że potrzebne są dodatkowe opcje leczenia przewlekłego WZW C oraz uwzględnił uwagi <i>Australian Liver Association</i>, <i>Australasian Society for HIV Medicine</i> i <i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> odnośnie do miejsca telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC odnotował, że telaprewir jest obecnie zarejestrowany w Australii i że liczba jakościowych i ilościowych testów na obecność HCV RNA, wymaganych wg ChPL do określenia dawkowania boceprewiru oraz określonych we wniosku warunkach finansowania pozostają w zakresie maksymalnej rocznej liczby badań aktualnie finansowanych w ramach <i>Medical Benefits Schedule</i>. • PBAC zwrócił uwagę, że leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną (przy czasie leczenia peg-IFN α i rybawiryną uzależnionym od wirusologicznej odpowiedzi na leczenie) prowadziło do istotnego zwiększenia proporcji dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, uzyskujących surogatowy punkt końcowy, jakim jest niewykrywalne HCV RNA w 24 tyg. po podaniu ostatniej planowej dawki testowanego leku, w porównaniu do peg-IFN α i rybawiryny w skojarzeniu z placebo, przy 48 tygodniowym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną, w badaniu ADVANCE. Zwrócono również uwagę, że dodatkowe badania przedłożone przez wnioskodawcę (PROVE 1, PROVE 2, <i>Kumada 2011</i> i ILLUMINATE) wspierają twierdzenie o przewadze telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną nad placebo w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, w proponowanym schemacie dawkowania, w zakresie SVR. • PBAC nie zaakceptował twierdzenia wnioskodawcy o porównywalnym bezpieczeństwie terapii telaprewirem w skojarzeniu z leczenia peg-IFN α i rybawiryną i terapii dwulekowej peg-IFN α i rybawiryną, w horyzoncie pełnego kursu terapii. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych PBAC uznał bezpieczeństwo terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru za niższe od bezpieczeństwa terapii dwulekowej (bez telaprewiru), zauważając wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem schematu z telaprewirem, w porównaniu to terapii bez telaprewiru w całym kursie leczenia (tydz. 1-24 lub 1-48) w badaniu ADVANCE. PBAC zwrócił również uwagę, że najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, występującymi u leczonych w schemacie z telaprewirem, w porównaniu do leczenia bez telaprewiru, były: niedokrwistość i zaburzenia skóry, takie jak rumień. • W rekomendacji szczegółowo omówiono obszary niepewności związane z oceną ekonomiczną telaprewiru. • Ogólnie, PBAC uznał efektywność kosztów telaprewiru za obciążoną znaczną niepewnością. Zauważono, że wyniki wariantów podstawowych kształtowały się w granicach 15 000-45 000/QALY w leczeniu pierwszej linii i były niższe, chociaż zawierały się w tym samym zakresie, w leczeniu

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

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	<p>partnerem, skuteczną antykoncepcję (każde z partnerów). Mężczyźni – stosujący, wraz z partnerkami, skuteczną antykoncepcję (każde z partnerów). Partnerki pacjentów-mężczyzn nie są ciężarne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas leczenia jest ograniczony do jednego, 12-tygodniowego kursu. Warunkiem kontynuacji leczenia po pierwszych 6 tygodniach, jeżeli wyniki badania wykrywającego obecność HCV RNA metodą ilościową, w 4 tyg. terapii (te same testy, wykonywane w tym samym ośrodku) wykazują spadek miana HCV RNA w osoczu do poziomu ≤ 1000 j.m./ml. 	<p>pacjentów uprzednio leczonych. Jednocześnie wg PBAC liczne dane wejściowe do modelu prawdopodobnie faworyzowały terapię z telaprewirem. PBAC wzięło pod uwagę, że wartości ICER oszacowane w analizie wrażliwości zaprezentowanej w ramach <i>Pre-SubCommittee Response</i>, stanowiącej trójczynnikiem analizę wrażliwości, uwzględniającą zmniejszoną użyteczność związaną z SVR, redukcję o połowę prawdopodobieństw przejść raportowanych w stosunku do raportowanych w metaanalizach oraz horyzont czasowy skrócony do 30 lat, zawierały się w przedziale 45 tys.-75 tys. dol. australijskich/QALY w leczeniu pierwszej linii oraz w przedziale 15 tys.-45 tys. dol. australijskich/QALY w leczeniu pacjentów uprzednio leczonych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC uznał oszacowania zużycia zasobów, jak również – co się z tym wiąże – szacowany wpływ na budżet PBS, za wysoce niepewne. Wg PBAC oszacowanie poziomu konsumpcji telaprewiru jest obciążone znaczną niepewnością, biorąc pod uwagę istniejące ograniczenia infrastrukturalne w zakresie leczenia HCV oraz oczekiwane w nieodległej przyszłości istotne zmiany w leczeniu tej choroby. • Ponadto PBAC zwrócił uwagę na dostępność na prywatnym rynku testów wykrywających genotyp (IL)28B (genotypy CC, CT i TT). Genotyp IL28B może różnicować wyniki leczenia telaprewirem, co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z oceną efektywności kosztów.
<p>SMC (Szkocja), listopad 2011 SMC No. (743/11)</p>	<p>Telaprewir 375 mg (Incivo) w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, pacjenci <u>dotychczas nieleczeni</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> zaakceptowano do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów, przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby (w tym marskością wątroby).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu rejestracyjnym III fazy dodanie telaprewiru do aktualnej terapii standardowej dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, spowodowało znaczący wzrost proporcji pacjentów, u których uzyskano SVR, nawet u pacjentów leczonych krócej, w ramach „leczenia uzależnionego od odpowiedzi” (<i>response-guided therapy</i>).</p>
<p>SMC (Szkocja), listopad 2011 SMC No. (742/11)</p>	<p>Telaprewir 375 mg (Incivo) w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, pacjenci <u>uprzednio leczeni</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> zaakceptowano do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>; telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (w tym marskością wątroby), którzy byli uprzednio leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną, w tym pacjentów, u których nastąpiła nawrót, u których uzyskano częściową odpowiedź i u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu rejestracyjnym III fazy dodanie telaprewiru do aktualnej terapii standardowej pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, po niepowodzeniu poprzedniej terapii, spowodowało znaczący wzrost proporcji pacjentów, u których uzyskano SVR.</p>
<p>GMMMG (Wielka Brytania – Greater Manchester), listopad 2011</p>	<p>Boceprewir i telaprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu poprzedniej terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Grupa rekomenduje stosowanie boceprewiru lub telaprewiru w rozważanych wskazaniach, zgodnie ze ścieżką leczenia opracowaną przez <i>GM Hepatitis C Treatment Strategy Group</i>. Ponieważ trudno porównać te dwa leki, Grupa rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorzy z marskością wątroby i chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – <i>null responders</i> – którzy powinni być leczeni telaprewirem).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzięto pod uwagę imponujące wyniki badań klinicznych, w których wykazano przytłaczającą korzyść (wzrost odsetków wyleczeń i prawdopodobieństw skrócenia czasu terapii) w analizowanej populacji pacjentów, w porównaniu do terapii standardowej. Wartości NNT w przypadku obu opiniowanych leków zawierały się w zakresie 2-4, w zależności od subpopulacji pacjentów. Obie terapie wykazały wysoką skuteczność kliniczną, w prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, jakkolwiek wspomniana korzyść wiąże się z istotnym wzrostem wydatków. • Koszt leczenia boceprewirem (na podstawie cen aktualnych w czasie publikacji) kształtuje się w zakresie od 16 800 funtów za 24 tyg. leczenie do 30 800 funtów za 44 leczenie, na 1 pacjenta. Koszt 12-tyg. terapii telaprewirem wynosi 19 545 funtów na 1 pacjenta (z uwzględnieniem 15,5% upustu oferowanego wszystkim szpitalom w Wielkiej Brytanii). Ponieważ trudno porównać te dwa leki, Grupa rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorzy z marskością wątroby i chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – <i>null responders</i> – którzy powinni być leczeni telaprewirem). Cena podlega lokalnym negocjacjom w standardowym procesie nabywania leków. W ramach tego procesu należy rozważyć uwzględnienie dostępu do opieki domowej.

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z przyjętymi kryteriami, finansowaniu leczenia jednym z opiniowanych leków należy przyznać wysoki priorytet. <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie opiniowanych leków jest korzystne dla wszystkich pacjentów zakażonych genotypem 1, z wyjątkiem pacjentów dotychczas nieleczonych, z wyjściową wiremią <800 tys. (ok. 15-20% całkowitej kohorty pacjentów z genotypem 1), bez istotnej choroby wątroby i współistniejącego zakażenia HIV, u których powinna być stosowana standardowa terapia. Korzyść jest nawet większa w niektórych subpopulacjach pacjentów, np. z ciężką chorobą wątroby i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. • W opinii Grupy 44-dniowa terapia boceprewirem pacjentów z marskością wątroby i pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie jest zbyt kosztowna, w związku z czym rekomenduje leczenie pacjentów z marskością wątroby przez 12 tygodni telaprewirem, o ile nie ma przeciwwskazań do zastosowania tego leku. Z drugiej strony zasady przerywania leczenia stosowane w terapii boceprewirem mogą obniżyć koszty terapii. Korzyści w tej subpopulacji pacjentów są lepiej udokumentowane dla telaprewiru. • Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (<i>null responders</i>) zasadniczo nie powinni być leczeni żadnym z tych leków, ze względu na znaczne ryzyko rozwoju oporności. Wspomniani pacjenci powinni być leczeni tyko w dużych ośrodkach lub w ramach badań klinicznych. Należy rozważyć poprzedzenie planowanej terapii 4-tygodniowym okresem wstępnym leczenia i DAA nie powinien być podawany, jeżeli wiremia w 4 tyg. nie ulegnie zmniejszeniu o 1 log. • W przypadku pacjentów, u których terapia zawiodła, powinny być dostępne testy lekooporności, w celu określenia przyszłych opcji leczenia tych pacjentów. • U pacjentów leczonych telaprewirem jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia rumienia, lecz czas terapii jest w ich przypadku krótszy. Częstość niedokrwiistości może być niższa u leczonych telaprewirem, jakkolwiek również może to być efektem krótszego czasu leczenia. Okres wstępny leczenia boceprewirem u pacjentów dotychczas nieleczonych standardowo może pozwolić na identyfikację podgrup pacjentów dobrze odpowiadających na samo leczenie standardowe (niewykrywalna wiremia w 4 tyg. lub zmniejszenie >2 log), w związku z czym niewymagających zastosowania DAA. Brak jest dowodów naukowych dotyczących okresu wstępnego w leczeniu I linii telaprewirem. • W następujących przypadkach NNT jest mniejsze niż 2,5: re-terapia pacjentów, u których nastąpił nawrót po wcześniejszym leczeniu i pacjentów (<i>relapsers</i>), u których we wcześniejszym leczeniu uzyskano odpowiedź częściową (<i>partial responders</i>). Należy jednak mieć na uwadze, że po wyłączeniu pacjentów z wiremią <800 tys. (23% pacjentów w badaniu) NNT dla telaprewiru wzrasta do 2,63. • Powinien być stosowany tańszy z leków (na podstawie najkorzystniejszego kosztu uzyskanego w procedurze nabywania leku), z wyjątkiem nielicznych, uprzednio określonych podgrup pacjentów.
PBAC (Australia), listopad 2011	Telaprewir, 375 mg, Incivo; wniosek o refundację w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych, we wskazaniu: w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu pacjentów w wieku 18 lat i starszych z przewlekłym WZW C, z wyrównaną chorobą wątroby, <u>uprzednio leczonych</u> IFN α lub peg-IFN α z powodu WZW C i spełniających dodatkowe, określone kryteria.	<p><u>Zalecenia:</u> odrzucić wniosek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> niepewność wpływu ostatecznie sformułowanych warunków dopuszczenia do obrotu na wszystkie aspekty oceny HTA [rozpatrywany wniosek o refundację został złożony przed zakończeniem procesu rejestracji] i wynikająca z tego niepewność dotycząca efektywności kosztów oraz zużycia zasobów [tj. wpływu na budżet].</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 62. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	tak	100%	brak	nie
Belgia	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Bułgaria	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Cypr	tak	100%	brak	nie
Czechy	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Dania	tak	100%	brak	nie
Estonia	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Finlandia	tak	100%	brak	nie
Francja	tak	100%	brak	nie
Grecja	tak	100%	brak	nie
Hiszpania	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Holandia	tak	100%	brak	nie
Irlandia	tak	100%	brak	nie
Islandia	tak	100%	brak	nie
Liechtenstein	tak	100%	brak	nie
Litwa	nie	0%	nie dotyczy	nie
Luksemburg	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Łotwa	nie	0%	nie dotyczy	nie
Malta	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Niemcy	tak	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności
Norwegia	tak	100%	brak	nie
Portugalia	nie	0%	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie	0%	nie dotyczy	nie
Słowacja	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Słowenia	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Szwajcaria	tak	100%	brak	nie
Szwecja	tak	100%	brak	nie
Węgry	na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego			
Wielka Brytania	tak	100%	brak	nie
Włochy	tak	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Incivo jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

11. Opinie ekspertów


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

Tabela 63. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Incivo (telaprewir) 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
	<p>Gwarantuje stosunkowo wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1 HCV w porównaniu z terapią dwulekową PegIFN (pegylowany interferon alfa) + Rybawiryna (RBV) czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 69-75% chorych dotychczas nie leczonych (44% PegIFN+RBV), [Jacobson I i wsp. NEJM 2011;364:2405–16], 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PegIFN+RBV), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28], 54-59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PegIFN+RBV), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28], 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PegIFN+RBV), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011;364:2417–28].</p>	<p>•Ze względu na znaczące limitowanie dostępu do terapii zakażenia HCV poprzez stosowanie kryterium segregacji genetycznej ludzi w zależności od posiadania przez pacjentów dotychczas nieleczonych genotypu CT lub TT IL28B. Polska jest jedynym krajem UE, który stosuje limitowanie dostępu do terapii poprzez ocenę genotypu człowieka, jest to o tyle nieetyczne, że z racji ścisłego powiązania występowania poszczególnych genotypów IL28B z różnymi rasami ludzkimi nosi znamiona rasizmu preferującego lepszy dostęp do terapii pewnym rasom ludzkim. Z tego względu wszystkie rekomendacje eksperckie wykluczają stosowanie genotypowania IL28B w procesie kwalifikacji do leczenia. Według rekomendacji European Association for the Study of the Liver (EASL) “IL28B genotyping has no role in the indication for treating hepatitis C...” [http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary/index.html], a według rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV “Genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych” [Halota W Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74]. Utrzymywanie tego kryterium w proponowanej technologii jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoekonomicznych gdyż powoduje wykluczenie ze stosowania terapii trójlekowej grupy pacjentów (nieleczonych z genotypem CC IL28B), która mogłaby uzyskać skuteczność terapii sięgającą 90%.</p> <p>•W przedstawionej do oceny technologii utrzymano zapis ograniczający możliwość stosowania nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątrobowego podczas kwalifikacji do leczenia tylko do sporadycznych pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV i posiadających pewne schorzenia, co dodatkowo obwarowano koniecznością uzyskania zatwierdzenia przez konsultanta wojewódzkiego, który przeciwie nie zawsze jest ekspertem w zakresie hepatologii i terapii zakażeń hepatotropowych. Jednocześnie przejawem niekonsekwencji jest dopuszczenie metod nieinwazyjnych u wszystkich zakażonych genotypem 2 i 3. Brak jest jakichkolwiek podstaw merytorycznych do różnicowania postępowania oceniającego włóknienie u zakażonych różnymi genotypami HCV. Z nieuzasadnionych powodów w diagnostyce zakażeń genotypem 1 i 4 absolutne preferencje są przyznane inwazyjnej, bolesnej i obciążonej ryzykiem powikłań biopsji wątroby. Zmuszanie chorych do poddawania się tego typu zabiegom w czasach gdy jest duża dostępność w Polsce zarejestrowanych (przez FDA) i wystandaryzowanych metod nieinwazyjnej</p>	<p>Stosowanie genotypowania IL28B u człowieka oraz preferowanie biopsji wątroby z ograniczaniem dostępu do elastografii w kwalifikacji do leczenia, ze względów etycznych, merytorycznych i ekonomicznych dyskwalifikuje proponowaną technologię. Będzie ona mogła być uznana przez mnie za dopuszczalną do finansowania ze środków publicznych po wyeliminowaniu wymienionych dwóch wad.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		<p>oceny włóknienia wątrobowego techniką elastografii jest postępowaniem nieetycznym. Ponadto analiza ekonomiczna oceny włóknienia przeprowadzona w kierowanej przeze mnie jednostce wskazuje, że w przypadku biopsji wątroby mamy koszt około 1100 PLN, a przy zastosowaniu elastografii wynosi on od 100 do 400 PLN w zależności od wybranego urządzenia. Tak więc utrzymywanie takiego zapisu w opisie technologii jest niedopuszczalne zarówno ze względów merytorycznych, etycznych jak i ekonomicznych. Z tego powodu jednoznacznie określają to zarówno rekomendacje EASL (“Fibrosis stage can be assessed by non-invasive methods initially, with liver biopsy reserved for cases where there is uncertainty or potential additional aetiologies”), [http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary/index.html] oraz PGE-HCV (“Włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii”), [Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74].</p> <ul style="list-style-type: none"> •W porównaniu z innymi zarejestrowanymi już w UE terapiami nowszej generacji zarówno opartymi o PegIFN, jak i bezinterferonowymi, które pozwalają na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 90-100% chorych, proponowana technologia oferuje niższą skuteczność i gorszy profil bezpieczeństwa [Flisiak R, Jaroszewicz J, Parfieniuk-Kowerda A. Emerging treatments for hepatitis C. Expert Opin Emerg Drugs. 2013 Dec;18(4):461-75]. •Przedstawiona technologia nie uwzględnia leczenia u zakażonych genotypem 5 lub 6. Występują one w Polsce rzadko, ale powodują takie same następstwa jakie obserwujemy przy zakażeniach innymi genotypami. Terapia tych zakażeń jest rekomendowana przez EASL, AASLD i PGE-HCV. 	
	<p>Inhibitory 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%).</p> <p>W Polsce refundacja terapii trójlekowej nastąpiła dopiero w maju 2013 roku i zgodnie z obecnym kształtem programu lekowego, obejmuje tylko wybrane grupy chorych (pacjenci z włóknieniem F\geq2 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.</p>		<p>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 jednakże umożliwić zastosowanie tego rodzaju terapii u WSZYSTKICH chorych zakażonych genotypem 1 HCV, niezależnie od genotypu IL28B oraz stopnia zaawansowania włóknienia.</p>

„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
	<p>Rozszerzenie programu lekowego o możliwość zastosowania terapii trójlekowej z boceprewirem u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia dwulekowego, niezależnie od zaawansowania włóknienia oraz pacjentów z genotypem IL28B C/T jest niezmiernie pożądaną i długo oczekiwaną zmianą, korzystną z punktu widzenia pacjentów.</p> <p>Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej terapii i włóknieniem <F2 mieli do tej pory wyłącznie możliwość reterapii dwulekowej peginterferonem i rybawiryną, której skuteczność wyniosła ok. 5%, co nie było korzystne ani dla pacjenta, ani dla płatnika.</p> <p>Skuteczność refundowanej dotychczas terapii dwulekowej u chorych z genotypem IL28B C/T jest także niesatysfakcjonująca (ok. 30%), podczas gdy w terapii trójlekowej można osiągnąć trwałą odpowiedź wirusologiczną u ok 75%.</p>		
	<p>Telaprewir należy do inh bitorów proteazy NS3A HCV. Jest przeznaczony do leczenia przewlekłych zapaleń HCV, wywołanych genotypem 1 tego wirusa, na różnych etapach historii naturalnej, tj. do wyrównanej marskości wątroby włącznie. Jest skuteczny zarówno wśród chorych wcześniej nieleczonych, jak i w przypadkach wcześniejszych niepowodzeń terapeutycznych.</p> <p>Skuteczność standardowej terapii przy zastosowaniu pegylowanych interferonów i rybawiryny wśród osób wcześniej nieleczonych nie przekraczała wcześniej 50%. Po dołączeniu do nich telaprewiru wzrosła ona do około odpowiednio do 70-75%. Jeszcze wyższą relatywnie skuteczność inhibitorów proteazy zanotowano wśród chorych z niepowodzeniem terapeutycznym, gdyż w przypadku reterapii standardowej nie przekraczała ona kilku do kilkunastu procent zależnie od typu nieskutecznej terapii, natomiast terapia trójlekowa podwyższa ją nawet do 80%. Analiza farmakoeconomiczna jednoznacznie przesądza o korzyściach finansowych, zarówno w grupach pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię, lub którzy nie prognozują jej skuteczności.</p>		<p>Terapia trójlekowa z zastosowaniem leczenia standardowego i inhibitora proteazy powinna być finansowana jak dotychczas ze środków publicznych.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 08 grudnia 2014 r., znak MZ-PLA-4610-389(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:

- Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. kod EAN: 5909990916436

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

Pismem z dnia 9 stycznia 2015 roku, znak MZ-PLA-4610-389(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 Incivo 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 biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Cztery z pięciu najnowszych wytycznych (z 2014 r.) zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz daklataswir (EASL) nie zalecając przy tym trójlekowej terapii peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną i z udziałem telaprewiru lub boceprewiru.

Z przeglądu polskich (PGE HCV z 2014) i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (WHO 2014), opinii eksperta wynika, że standardem w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C, jest terapia trójlekowa peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną z udziałem telaprewiru lub boceprewiru.

Jednocześnie w Polsce aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia dwulekowa peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne (ADVANCE, PROVE2, REALIZE, PROVE3), oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w terapii trójlekowej (PegINF + RBV + TVR), w porównaniu do terapii dwulekowej z zastosowaniem placebo (PegINF + 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 analizy post hoc.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej nieleczonych

Wyniki badania ADVANCE i PROVE2 sugerują, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegINF+RBV) istotnie statystycznie (IS) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia:

- trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób o genotypie IL 28-B rs 12979860 – C/T oraz w populacji osób z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera
- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. tygodniu leczenia w populacji osób z genotypem IL 28-B rs 12979860 – C/T
- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia w populacji osób z genotypem IL 28-B rs 12979860 – C/T.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej leczonych

Wyniki badania PROVE3 i REALIZE sugerują, że dodanie telaprewiru do schematu PegINF+RBV IS zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24):

- w populacji osób z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera);
- w populacji osób z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera);
- w populacji osób z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera):

Natomiast nie uzyskano IS wyników świadczących o tym, że dodanie telaprewiru do dwulekowego schematu leczenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24) w populacji osób z brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, bóle odbytu, świąd i wysypka.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej nieleczonych

Nie stwierdzono różnic IS pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią w ryzyku wystąpienia: poważnych działań niepożądanych, przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem.

W przypadku schematu z udziałem telaprewiru IS częściej obserwowano: zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem; ryzyko wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej, zaburzenia skórne w 3. stopniu ciężkości; ryzyko wystąpienia świądu, wysypki, ciężkiej wysypki; prawdopodobieństwo wystąpienia nudności; prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków odbytu; ryzyko wystąpienia niedokrwistości; wystąpienia ciężkiej niedokrwistości; ryzyko wystąpienia choroby oczu.

Natomiast wykazano IS mniejsze ryzyko w grupie z udziałem telaprewiru wobec grupy kontrolnej w wystąpieniu: kaszlu, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej ogółem; odseteka chorych z bólem mięśni i bólem pleców; zaburzeń metabolicznych i żywieniowych

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej leczonych

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

Nie stwierdzono różnic IS pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią w ryzyku wystąpienia: chorych kończących leczenie z powodu wystąpienia niedokrwistości; depresji.

W przypadku schematu z udziałem telaprewiru IS częściej obserwowano ryzyko wystąpienia: poważnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych; zmęczenia; świądu; wysypki; nudności; biegunki; żylaków odbytu; zaburzeń układu krwiotwórczego lub limfotwórczego.

Natomiast wykazano IS mniejsze ryzyko w grupie z udziałem telaprewiru wobec grupy kontrolnej w wystąpieniu: odseteka chorych, którzy kończyli leczenie przedwcześnie; astenii.

Pacjenci wcześniej nieleczeni i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

W badaniu Backus 2014 ogółem hematologiczne działania niepożądane wystąpiły u wszystkich lub prawie wszystkich chorych (u $\geq 99\%$), ale najczęściej obserwowano przypadki 1. lub 2. stopnia ciężkości. Ciężką (3-

4. stopień) neutropenię raportowano u 27%, a ciężką niedokrwistość i ciężką neutropenię odpowiednio u 11% i 29% chorych przyjmujących terapię z udziałem telaprewiru.

Według danych EMA oraz FDA do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, zmęczenie, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

„Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania telaprewiru w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych chorych niekwalifikujących się w aktualnym programie lekowym leczenia przewlekłego WZW typu C do terapii trójlekowej ze względu na genotyp IL28B oraz stopień zwłóknienia wątroby.

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

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT o 0,1599 lat życia skorygowanych o jakość (QALY),
- w populacji chorych wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2 o 0,992 QALY,
- w populacji chorych wcześniej leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera o 0,933 QALY.

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

W perspektywie NFZ (i w perspektywie wspólnej) z uwzględnieniem RSS wzrost kosztów wynikających z zastąpienia dotychczas stosowanej terapii PegIFN α + RBV terapią TPV + PegIFN α + RBV wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych wydatków w wysokości:

- [redacted] zł w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp IL28B CT, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [redacted] zł/QALY;
- [redacted] zł w populacji chorych wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu \geq F2, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [redacted] zł/QALY;
- [redacted] zł w populacji chorych wcześniej leczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera, w związku z czym wartość współczynnika ICUR wyniosła [redacted] 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 oszacowania.

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością z powodu braku RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla podgrup pacjentów (dotychczas nieleczonych i uprzednio leczonych) wyodrębnionych w zależności od genotypowania IL-28B są w oparciu o nieopublikowane analizy post-hoc. Dodatkowo dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji pacjentów wcześniej leczonych z włóknieniem F0-F1 pochodzą od niewielkiej liczbie grupy pacjentów.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej przyjęto założenie że pacjenci z uzyskaną odpowiedzią wirusologiczną (SVR) w danym stanie zdrowia mają wyższą jakość życia niż ci pacjenci, którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej, założenie to odpowiedzialne jest za wzrost różnicy w QALY od 31% do 58% pomiędzy analizowanymi terapiami w zależności od przyjętej subpopulacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy w każdej z analizowanych subpopulacji, miała zmiana kluczowych parametrów modelu: prawdopodobieństw przejść między stanami i prawdopodobieństw osiągnięcia SVR.

Cena zbytu netto dla preparatu Incivo (42 tabl. powł. a 375 mg) przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN/opakowanie. Cena progowa produktu leczniczego Incivo liczona w oparciu o zapisy

art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od II. półrocza 2015 r. do I. półrocza 2017 roku.). *Rozpatrywano następujące scenariusze:*

Scenariusz istniejący – przedstawiono stan aktualny, w którym preparat Incivo finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych: włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, natomiast u pacjentów wcześniej nieleczonych, dodatkowo występujący genotyp rs12979860 IL28 TT.

Scenariusz nowy – odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Incivo w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla telaprewiru o dorosłych pacjentów: uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się jednocześnie włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs12979860 IL28B CT oraz uprzednio leczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu < 2 w skali Scheuera;

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego, a więc lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje pozostanie w istniejącej grupie limitowej - 1113,2, inhibitory proteazy - telaprewir

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Incivo w ramach rozszerzonych wskazań refundacyjnych spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 39,5 mln zł ([redacted] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 80,2 mln zł ([redacted] zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu minimalnym: 31,7 mln zł ([redacted] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 64,5 mln zł ([redacted] zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 43,8 mln zł ([redacted] zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 89,1 mln zł ([redacted] zł z RSS) w drugim roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W rekomendacjach PGE HCV 2014 i EASL 2014 podkreślono, że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych.

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

„Zaproponowany projekt programu lekowego w aktualnej formie nie powinien zostać zaakceptowany ze względu na niedostateczną skuteczność proponowanych opcji terapeutycznych i ich profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapiami już zarejestrowanymi w UE i refundowanymi w niektórych krajach. Jednak uwzględniając realia polskie można tymczasowo akceptować projekt obejmujący terapię trójlekową z zastosowaniem inhibitorów proteazy pierwszej generacji (boceprewir i telaprewir) pod warunkiem wyeliminowania z niego zapisów, które w sposób pozamerytoryczny i niemożliwy do zaakceptowania z punktu widzenia etyki i farmakoekonomiki ograniczają dostęp do terapii pacjentom zagrożonym rozwojem marskości i raka wątroby. Po wyeliminowaniu z przedstawionego projektu dwóch kluczowych jego wad:

- selekcji genetycznej pacjentów w oparciu o oznaczanie w materiale genetycznym człowieka genotypów IL28B,
- preferowaniu biopsji wątroby z jednoczesnym ograniczaniem dostępu do elastografii w procesie kwalifikacji do leczenia,

będzie on mógł być zaakceptowany do czasu ustalenia refundacji zarejestrowanych już w UE leków o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa, w tym terapii w schematach bezinterferonowych.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych (Francja - HAS z 2014 i 2011 r., Kanada – CADTH/CDEC z 2013 i 2012 r., Wielka Brytania - NICE z 2012 r., Australia - PBAC 2012 i 2011 r., Szkocja – 2 x SMC 2011 r., Wielka Brytania – GMMMG z 2011 r. dotyczących nieleczeni oraz uprzednio leczenia) odnoszących się do finansowania leku telaprewiru, jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie, prócz jednej (PBAC listopad 2011 r.), opowiadały się za finansowaniem telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1. Jedynie rekomendacja CADTH z 2013 i 2012 r. ogranicza terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny		
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby. Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 175–181	
Chayama 2011	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. J Infect Dis 2011; 204(1):84-93.	
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. Journal of Clinical Virology 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, Nature 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. Eur J Gastroenterol Hepatol 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	
Martinot-Peignoux 1995	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:4	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.	
Raport AOTM-RK-4351-1/2012	Raport AOTM-RK-4351-1/2012	
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.	
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. , Viral hepatitis and HIV co-infection. Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15.	
Stańczak 1999	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. J Hepatol 1999,31:574.	
Strader 2005	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. Clinical Infectious Diseases 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 r bavirin therapy. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1100-4	
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.	
Analiza kliniczna		
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport	
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/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf	
ChPL Incivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Incivo	
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	
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	
Jones 2011	Jones J, Hartwell D, Baxter L, Harris P. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. A Single Technology Appraisal. Southampton Health Technology Assessments Centre, 2011.	
ADVANCE	Jacobson 2011	Jacobson IM, McHutchison JG, Dushe ko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengts-son L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-2416.
	doniesienie Jacobson 2011a	Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. J Hepatol. 2011;54(Suppl 1):S542–S543.
PROVE2	Hézode 2009	Hézode C, Forestier N, Dushe ko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N. Engl. J. Med. 2009;360(18):1839-1850.
	doniesienie Bronowicki 2012	Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. J. Hepatol. 2012;56:S430–S431.

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

SIGN 2013	Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133), http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf
PROVE3	McHutchison 2010
	doniesienie McHutchison 2009a
REALIZE (Zeuzem 2011)	P05216A M2
Backus 2014	Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014;39(1):93-103.
Belperio 2013 (Backus 2014)	Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013;11(8):1021-1027.
Muir 2011	Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment re-sponse. <i>Hepatology.</i> 2011;54(5):1538-1546.
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
EMA 2011	Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
EMA 2012	Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
EudraVigilance 2012	Dostępny on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/TELAPREVIR.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012	Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004.bl.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012a	Dostępny on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012b	Dostępny on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012e	Dostępny on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
EMA 2013	Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
EudraVigilance 2014	Dostępny on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012c	Dostępny on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
FDA 2012d	Dostępny on-line pod adresem: http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332860.htm . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r.
SMPT 2012	[REDACTED]. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich. Analiza danych z rejestru SMPT. Wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków 2012.
Analiza ekonomiczna	
Aestimo 2012c	Kaczor M, Wójcik R, Pawlik D. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C – epidemiologia i istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
Aestimo 2012b	Kaczor M, Wójcik R, Pawlik D. Koszty leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C – wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
Aestimo 2012a	Kaczor MP, Wójcik R, Rolka M, Pawlik D. Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012
Jones 2011	Jones J, Hartwell D, Baxter L, Harris P. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. A Single Technology Appraisal. Southampton Health Technology Assessments Centre, 2011.

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

Orlewska 2003	Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym 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. Farmakoekonomika. 2003; (4):
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 r bavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. Adv Clin Exp Med. 2006; 15(3):453–462.
Grishchenko 2009	Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD et al. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. Int J Technol Assess Health Care 2009; 25:171-180.
Thein 2008	Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 2008 Aug;48(2):418-31.
Shepherd 2007	Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and r bavirin for the treatment of mild chronic hepa-titis C: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(11):1-205,
AOTM 2012	Analiza weryfikacyjna Incivo nr.: AOTM-RK-4351-1/2012
AOTM 2014	Analiza weryfikacyjna Victrelis nr.: AOTM-OT-4351-35/2014 Robert Welte, Talitha Feenstra, Hans Jager, Reiner Leidl. A Decision Chart for Assessing and Improving the Transferability of Economic Evaluation Results Between Countries. Pharmacoeconomics 22, 13, 857-876
Rekomendacje refundacyjne	
HAS 2011	Haute Autorité de Santé. INCIVO (télaprévir), inh biteur de protease Progrès thérapeutique modéré chez les adultes prétraités et progrès thérapeutique mineur chez les adultes non prétraités dans l'hépatite C chronique de génotype 1. HAS 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/incivo_14122011_synthese_ct11500.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
HAS 2011a	Haute Autorité de Santé. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé. Boîte de 4 flacons de 42 comprimés (CIP 217 378-5). Boîte de 1 flacon de 42 comprimés (CIP 219 249-8) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/incivo_14_12_2011_avis_ct11500.pdf . Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
HAS 2014	Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 14 May 2014. INCIVO 375 mg, coated tablet 4 bottles with child-proof closure containing 42 capsules (CIP: 34009 217 378 5 1) 1 bottle with child-proof closure containing 42 capsules (CIP: 34009 219 249 8 5). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/incivo_en_ct13275_pub.pdf Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
GMMMG 2011	Greater Manchester Medicines Management Group's. Boceprevir or Telaprevir for treatment of Chronic Hepatitis C infection. GMMMG 2011
CDEC CADTH 2013	Canadian Drug Expert Committee. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. TELAPREVIR (Incivek – Vertex Pharmaceuticals Inc.) Indication: Hepatitis C, Chronic. CDEC CADTH 2013 http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=telaprevir Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
CDEC CADTH 2012	Canadian Drug Expert Committee. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. TELAPREVIR (Incivek – Vertex Pharmaceuticals Inc.) Indication: Hepatitis C, Chronic. CDEC CADTH 2012 http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=telaprevir Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/guidance-telaprevir-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-pdf Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Telaprevir, tablet, 375 mg, Incivo® Sponsor: Janssen-Cilag Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2012 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/telaprevir.pdf Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Telaprevir, tablet (film coated), 375 mg, Incivo® Sponsor: Janssen-Cilag Pty Ltd Date of PBAC Consideration: November 2011 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/Telaprevir_INCIVO_Janssen_Cilag_PSD_2011-11_FINAL.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvly/ Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium. Telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (742/11) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r
SMC 2011naive	Scottish Medicines Consortium. Telaprevir 375mg film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (743/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2015 r

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]; Analiza problemu decyzyjnego – Incivo® (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo.
- Zal. 2. [REDACTED]; Analiza kliniczna – Incivo® (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo.
- Zal. 3. [REDACTED]; Analiza ekonomiczna – Incivo® (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo.
- Zal. 4. [REDACTED]; Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna – Incivo® (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C; Wersja 3.1; Kraków 2015; Aestimo.
- Zal. 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2015.02.02)

Search	Query	Items found
#12	Search (((Hepatitis C[Title/Abstract] OR "Hepatitis C"[Mesh])) AND (((Incivo[Title/Abstract] OR telaprevir[Title/Abstract] OR incivek[Title/Abstract]))) OR "telaprevir" [Supplementary Concept])	993
#11	Search (((Incivo[Title/Abstract] OR telaprevir[Title/Abstract] OR incivek[Title/Abstract]))) OR "telaprevir" [Supplementary Concept]	1058
#10	Search (Incivo[Title/Abstract] OR telaprevir[Title/Abstract] OR incivek[Title/Abstract])	902
#9	Search "telaprevir" [Supplementary Concept]	561
#7	Search (Hepatitis C[Title/Abstract]) OR "Hepatitis C"[Mesh]	67145
#6	Search Hepatitis C[Title/Abstract]	55875
#5	Search "Hepatitis C"[Mesh]	48325

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.02.02)

# ▲	Searches	Results
1	exp hepatitis C/	77021
2	Hepatitis C.ti,ab,kw.	76398
3	1 or 2	96899
4	exp telaprevir/	3369
5	(Incivo or telaprevir or incivek).ti,ab,kw.	2147
6	4 or 5	3502
7	3 and 6	2942

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.02.02)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2285
#2	hepatitis C:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5189
#3	#1 or #2	5189
#4	Incivo or telaprevir or incivek:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#5	#3 and #4	127