



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Olysio (symeprewir)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia  
wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015

Data ukończenia: 20 marzec 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) 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag International NV

„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) 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).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>AASLD</b>	– ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
<b>AES</b>	– (ang. <i>adverse events</i> ), zdarzenia niepożądane
<b>Agencja / AOTMiT</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
<b>ALT</b>	– (ang. <i>alanine aminotransferase</i> ), aminotransferaza alaninowa
<b>AST</b>	– (ang. <i>aspartate aminotransferase</i> ), aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	– analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BMI</b>	– (ang. - <i>Body Mass Index</i> ) – wskaźnik masy ciała
<b>BOC</b>	– boceprewir
<b>CADTH</b>	– ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CASL</b>	– ang. <i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>
<b>CDEC</b>	– ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i>
<b>CES-D</b>	– ang. <i>the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	– (ang. <i>confidence interval</i> ), przedział ufności
<b>CIHR</b>	– ang. <i>Canadian Institute of Health Research</i>
<b>CMA</b>	– (ang. <i>cost-minimisation analysis</i> ), analiza minimalizacji kosztów
<b>CPI</b>	– (ang. <i>Consumer Price Index</i> ), indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych
<b>CRD</b>	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CrI</b>	– (ang. <i>credible interval</i> ), przedziału ufności w analizie Bayesowskiej
<b>CUA</b>	– (ang. <i>cost-utility analysis</i> ), analiza kosztów-użyteczności
<b>CUR</b>	– (ang. <i>cost-utility ratio</i> ), współczynnik kosztów-użyteczności
<b>CZN</b>	– cena zbytu netto
<b>DAA</b>	– (ang. <i>direct acting antiviral</i> ), leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
<b>DC</b>	– (ang. <i>decompensated cirrhosis</i> ), niewyrównana marskość wątroby
<b>DCV</b>	– daklataswir
<b>DSV</b>	- dazabuwir
<b>DVA</b>	– ang. <i>Department of Veterans Affairs</i>
<b>EASL</b>	– ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>EMA</b>	– (ang. <i>European Medicines Agency</i> ), Europejska Agencja ds. Leków
<b>EQ-5D</b>	– (ang. <i>EuroQol-5 Dimension Questionnaire</i> )
<b>ERG</b>	– ang. <i>Evidence Review Group</i>
<b>eRVR</b>	– (ang. <i>Extended Rapid Virological Response</i> ), poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna
<b>EVR</b>	– (ang. <i>early virologic response</i> ), wczesna odpowiedź
<b>F</b>	– (ang. <i>fibrosis</i> ), stopnie włóknienia
<b>FDA</b>	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) , amerykańska agencja ds. żywności i leków
<b>FSS</b>	– (ang. <i>Fatigue Severity Score</i> )
<b>GGTP</b>	– (ang. <i>gamma-glutamyl transpeptidase</i> ), gammaglutamylotransferaza
<b>GUS</b>	– Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	– (fr. - <i>Haute Autorite de Santé</i> ), francuska agencja HTA
<b>HAV</b>	– (ang. <i>hepatitis A virus</i> ), wirus zapalenia wątroby typu A
<b>HBV</b>	– (ang. <i>hepatitis B virus</i> ), wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HCC</b>	– (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> ), rak wątrobowokomórkowy
<b>HCV</b>	– (ang. <i>hepatitis C virus</i> ), wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HIV</b>	– (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ), ludzki wirus upośledzenia odporności
<b>HTA</b>	– (ang. <i>health technology assessment</i> ) - ocena technologii medycznych
<b>ICD-10</b>	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ), Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICUR</b>	– (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>IDSA</b>	– ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>
<b>IL28B</b>	– interleukina 28B
<b>INF</b>	– interferon
<b>ITT</b>	– (ang. <i>intention-to-treat</i> ) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IU</b>	– (ang. <i>international units</i> ), jednostki międzynarodowe
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDV</b>	– ledypaswir
<b>Lek</b>	– 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.)
<b>MAIC</b>	– (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison analysis</i> ), skorygowane porównanie pośrednie
<b>miTT</b>	– (ang. <i>modified intent-to-treat population</i> )
<b>MTC</b>	– (ang. <i>mixed treatment comparison</i> ), metaanaliza sieciowa
<b>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	– liczba pacjentów w grupie

natINF	– naturalny interferon
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OBV	– ombitaswir
OR	– (ang. <i>odds ratio</i> ), iloraz szans
p	– (ang. - <i>p-value</i> ), współczynnik istotności statystycznej
PBAC	– ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	– placebo
PCR	– (ang. <i>polymerase chain reaction</i> ), reakcja łańcuchowa polimerazy
PegINF alfa / PegINF $\alpha$	– pegylowany interferon alfa
PGE	– Polska Grupa Ekspertów
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PP	– (ang. <i>per protocol analysis</i> ), analiza zgodna z zaplanowanym protokołem leczenia
PR48	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 48 tyg.
PR4BPR24	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 24 tyg.
PR4BPR24/44 (RGT)	-- schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 24 lub 44 tyg.
PR4BPR32/44 (RGT)	-- schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 32 lub 44 tyg.
PR4BPR44	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 44 tyg.
PTV	– parytaprewir
PTV <sub>R</sub>	– parytaprewir wzmocnionym rytonawirem
QALY	– (ang. <i>quality adjusted life years</i> ), lata życia skorygowane o jakość
RB	– (ang. <i>relative benefit</i> ), korzyść względna
RBV/R	– rybawiryna
RCT	– (ang. <i>randomized control trial</i> ), randomizowane badanie z grupą kontrolną
RGT	– (ang. <i>response-guided therapy</i> ), terapia zależna od odpowiedzi na leczenie
rINF/ rekINF	– rekombinowany interferon
RNA HCV	– (ang. <i>ribonucleic acid</i> ), kwas rybonukleinowy HCV
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	– (ang. <i>relative risk, risk ratio</i> ) ryzyko względne
RSS	– (ang. <i>risk sharing scheme</i> ), instrument podziału ryzyka
RVR	– (ang. <i>rapid virologic response</i> ), szybka odpowiedź wirusologiczna
S12PR24/48	-- schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna +symeprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 lub 36 tyg.
S12PR48	-- interferon pegylowany+rybawiryna +symeprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany + rybawiryna przez 36 tyg.
SD	– (ang. <i>standard deviation</i> ), odchylenie standardowe
SE	– (ang. <i>standard error</i> ), błąd standardowy
SMC	– ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	– System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	– symeprewir
SNPs	– (ang. <i>single nucleotide polymorphisms</i> ), polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SOF	– sofosbuwir
SVR	– (ang. <i>sustained virologic response</i> ), trwała odpowiedź wirusologiczna
T12PR24	-- interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 tyg.
T12PR24/48 (RGT)	- schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., a następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 lub 36 tyg.
T12PR48	- interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 36 tyg.
TPV	– telaprewir
UCZ	– urzędowa cena zbytu
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	– badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
VAS	– ang. <i>Visual Analogue Scale</i>
WHO	– (ang. <i>World Health Organization</i> ), Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI	– ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for hepatitis C</i>
WZW-C	– wirusowe zapalenie wątroby typu C

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku .....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny .....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne .....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy .....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	42
3.3.2.1. Porównania bezpośrednie .....	42
3.3.2.2. Porównania pośrednie .....	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	50
3.3.3.1. Porównania bezpośrednie .....	50
3.3.3.2. Porównania pośrednie .....	56
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	58
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>59</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	61
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	66
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy .....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1 .....	70
4.5.1.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1 .....	73
4.5.1.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1 .....	74
4.5.2. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4 .....	79
4.5.2.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4 .....	81
4.5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4 .....	82

---

4.5.3. Obliczenia własne Agencji.....	82
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>83</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	86
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy.....	86
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	89
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>90</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>90</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>92</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>92</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	92
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	92
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach.....</b>	<b>94</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>95</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>98</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>108</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>111</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-4610-467(2)/LP/14  
20.01.2015 r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: 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  
2340 Beerse  
Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nd

## Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych aktualnie refundowanych:

Substancja czynna	Postać leku	EAN	Podmiot odpowiedzialny
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg, 336 kaps.	5909990896325	Merck Sharp & Dohme Ltd**
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp.a 1 ml	5909990861118	Alfa Wassermann S.p.A*
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	Roche Polska Sp. z o.o.*
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	Schering-Plough Labo N.V.**
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	Biogen Idec Ltd.*
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 wstrz.	5909991001407	Merck Serono Europe Ltd.*
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest.	5909990619375	Bayer Pharma AG*
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	Novartis Europharm Ltd.*
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	Roche Registration Ltd.*
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	Roche Registration Ltd.**
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml, 1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	Merck Sharp & Dohme Ltd.*
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039219	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039318	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039417	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039516	
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg, 56 tabl. powl.	5909990043798	Roche Polska Sp. z o.o.*
	Copegus, tabl. powl., 200 mg, 168 tabl. powl.	5909990996223	
	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg, 140 kaps.	5909990999828	Merck Sharp & Dohme Ltd*
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg, 42 tabl. (1 but.)	5909990916436	Janssen-Cilag International N.V.*

Źródło: Obwieszczenie MZ z 22.08.2014 r., \*[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf) (dostęp: 18.02.2015 r.), \*\*<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20 stycznia 2015 r., znak MZ-PLA-4610-467(2)/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. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360;

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

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 19 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-5/KC\_KB/2015. Następnie pismem z dnia 20 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-860/MG/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 12 marca 2015 r. (pismo z dnia 11 marca 2015 r.), pismem znak MZ-PLR-4610-860/MG/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza kliniczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015.

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

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

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Telaprewir</b></p> <p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 21/2015 z dnia 18.02.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 13/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl., kod EAN: 5909990916436, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera,</li> <li>• wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia trójlekowa z telaprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową (pegylowany interferon alfa (Peg INF) + Rybawiryna (RBV)), czego dowodem są wynki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 69-75% chorych dotychczas nieleczonych (44% PegIFN+RBV) (...) 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PegIFN+RBV) (...), 54-59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PegIFN+RBV) (...), 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PegIFN+RBV) (...). W Polsce obecnie jest realizowany program leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 w schemacie trójlekowym z telaprewirem jako jednym z inhibitorów proteazy pierwszej generacji. Opiniowany program lekowy zakłada rozszerzenie populacji leczonej schematem trójlekowym w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o dorosłych z genotypem 1. Wymaga jednak zmian, które umożliwiłyby jego realizację [<b>Uwaga AOTMiT: całość proponowanych zmian dostępna w materiale źródłowym</b>].</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo, telaprewir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, wskazującej na niepewność oszacowań korzyści zdrowotnych wobec ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktu Incivo w populacji wnioskowanej określonej w opisie przedstawionego programu leczenia WZW C, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.</p> <p>Za negatywną rekomendacją przemawia ryzyko związane z profilem bezpieczeństwa technologii wnioskowanej, niepewność związana z wnioskowaniem o efektywności leczenia przeprowadzonym na podstawie populacji niespójnej z opisem programu lekowego oraz niepewność oszacowań wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatn ka.</p> <p>Brzmienie wnioskowanych zmian w programie lekowym tylko w ograniczonym stopniu zapewni zwiększenie dostępności do świadczenia dla zakażonych pacjentów, mogących w wyniku zastosowania terapii uzyskać potencjalną korzyść zdrowotną.</p>
<p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z dnia 19.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegINF+RBV, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilu bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Boceprewir</b></p> <p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź</li> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>1. Terapia trójlekowa z boceprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową: pegylowanym interferonem alfa (Peg INF) + Ribawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 68% chorych dotychczas nie leczonych (u 40% leczonych wcześniej Peg INF + RBV) (Poordad2011), 75% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (29% w przypadku terapii standardowej)(Bacon 2011), 52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (u 7% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Bacon 2011), 50% chorych z zaawansowanym zwłóknieniem wątrobowym (u 39% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Poordad 2011(1)).</p> <p>2. Polska jest jedynym krajem UE, który stosuje limitowanie dostępu do terapii poprzez ocenę genotypu pacjenta. Wszystkie rekomendacje eksperckie wykluczają stosowanie genotypowania IL28B w procesie kwalifikacji do leczenia. Wg EASL – „IL28B genotyping has no role in the indication for treating hepatitis C”, a wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV – „genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoeconomicznych” (Halota 2014). 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że wyniki przedstawionych badań nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji podanej we wskazaniu w związku z czym nie ma podstaw do wydania pozytywnej decyzji.</p> <p>Na podstawie badań nie ma możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa docelowej populacji. Ponadto sugerują one niską skuteczność w grupie pacjentów z 3 i 4 stopniem zwłóknienia z równoczesnym niższym stopniem bezpieczeństwa. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).</p> <p>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.</p> <p>W świetle aktualnego programu lekowego leczeniem objęci byli pacjenci ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera co wiąże się z brakiem takiej populacji wnioskowanej jak „pacjenci leczeni wnioskowaną technologią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera”.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na fakt, że proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wnioszek (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 terapie 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 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 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 Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+RBV), do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200mg, kaps. Twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>
<b>Rybawiryna</b>			

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryne) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. W sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryne) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.  Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).  <u>Uzasadnienie:</u> Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryne) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.  <u>Uzasadnienie:</u> Copegus (rybawiryne) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.
<b>Interferon pegylowany</b>			
W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PegINF alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania PegINF alfa-2a o chorych dotychczas nieleczonych.  <u>Uzasadnienie:</u> PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obciążona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania PegINF alfa-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryne w ramach wykazu leków refundowanych. PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV jest skuteczny w terapii 1 rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.	-

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 biopsjacji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

### Epidemiologia

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

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 r. wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 r. 57,5% (*Stańczak 1999, 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%). Według innego źródła w Polsce genotyp 1 występuje u ok. 80% chorych, a genotyp 4 u 5% zakażonych HCV (*Panasiuk 2013*).


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 krwiopochodną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii 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%.


Według danych przekazanych Agencji przez NFZ na potrzeby raportu nr AOTM-OT-4351-35/2014 całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2012–2014 (dane do września 2014 r.) wyniosła:

- w 2012 r. – 34 946,
- w 2013 r. – 37 986,
- w 2014 r. – 32 312.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące populacji osób z przewlekłym WZW typu C oraz pacjentów kwalifikujących się do terapii symeprewirem wg zapisów wnioskowanego programu lekowego zdaniem ekspertów poproszonych przez AOTMiT o przekazanie opinii.

Tabela 2. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
prof. dr hab. n. med. <b>Krzysztof Simon</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. dolnośląskie)	<u>Zapadalność</u> : nie określono. <u>Chorobowość (Polska)</u> : 20-220 tys. zakażonych, czynnie repl kujących HCV. Większość zakażeń jest nierozpoznanych. Liczba pacjentów leczonych rocznie jest różna w poszczególnych województwach (znaczne zróżnicowanie w Polsce). •ok. 20% (także zakażonych HCV o genotypach 1b oraz 4) spełniających kryteria leczenia IFNalfa wyjściowo ma zaawansowaną chorobę wątroby (nie włączając w to pacjentów już nie spełniających kryteriów możliwości leczenia schematami opartymi o IFNalfa (ponad 400 os.), •5-10% pacjentów w ogóle nie kwalifikuje się do leczenia schematami opartymi na IFNalfa (300-400 os. w skali Polski). <u>Liczba/odsetek osób mogących stosować Olysio</u> : nie określono.
Prof. dr hab. n.med. <b>Magdalena Figlerowicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. wielkopolskie)	W Wielkopolsce leczonych jest około 160 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby C rocznie. <u>Zapadalność</u> : nie określono. <u>Chorobowość</u> : nie określono. <u>Liczba/odsetek osób mogących stosować Olysio</u> : w Wielkopolsce osób wymagających terapii z symeprewirem może być rocznie ok. 40.
	<u>Zapadalność (Polska)</u> : 3000 os./rok <u>Chorobowość (Polska)</u> : 200-220 tys. (prognozowana ogólna liczba osób z czynnym zakażeniem na podstawie wyników uzyskanych w dużych badaniach epidemiologicznych). Ta wartość powinna być brana pod uwagę, a nie liczba osób z obecnym anti-HCV, gdyż leczenie dotyczy tylko pacjentów wiremicznych. Wartości te zostały potwierdzone w dwóch dużych badaniach epidemiologicznych z

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	ostatnich lat. Uważa się, że spośród tych osób dotychczas zdiagnozowano około 15%, czyli około 30 000. Część z tych osób poddano już terapii na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. <u>Liczba/odsetek osób mogących stosować Olysio:</u> Kryteria włączenia do terapii z symeprewirem spełnia dla punktu „po niepowodzeniu wcześniejszej terapii” ok. <b>4 000</b> osób – szacunek oparty na liczbie wcześniej leczonych osób, u których nie uzyskano eliminacji HCV i odsetkach dla poszczególnych stopni zaawansowania włóknienia (program dla włóknienia co najmniej 2 stopnia), natomiast dla punktu „pacjenci wcześniej nieleczeni z TT i CT dla IL-28B oraz z co najmniej 2 stopniem włóknienia” to ok. <b>4 000</b> osób. Podkreślam, że są to wartości szacunkowe oparte na danych literaturowych i wiedzy własnej dotyczące jedynie pacjentów dotychczas zdiagnozowanych.
	Dane dla osób ze wskazaniem ujętym we wniosku. <u>Zapadalność (Polska):</u> 360 os./rok. <u>Chorobowość (Polska):</u> 1850 os. <u>Liczba/odsetek osób mogących stosować Olysio:</u> 1 500 os.

Źródło: Szczeklik 2011, Chlabicz 2008; Stańczak 1999; Ingot 2007; Strader 2005; Soriano 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014; Korespondencja z ekspertami

### Etiologia i patogeneza

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

Źródło: Szczeklik 2011; Flisiak 2011; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014

### Obraz kliniczny

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

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

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

Źródło:

Szczeklik 2011; Flisiak 2011; Shepard 2005; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014

### 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 komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęszą	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęszą	martwica przęsłowa	marskość

Tabela 4. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

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

## Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywają badania serologiczne, ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego w celu potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na aktywne zakażenie. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW-C rozpoznaje się, gdy potwierdzona zostanie obecność RNA HCV we krwi przez okres powyżej 6 miesięcy, a w biopsji wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne. W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób 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 określeniu 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 2011, Chayama 2011; .Ge 2009; Suppiah 2009; Baszczuk 2012; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014

## Leczenie i cele leczenia

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

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) należy wdrożyć program redukcji masy ciała. W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować chorych: z zaawansowanym WZW (zwłóknienie > 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/TVP – w razie niedostępności uprzednio wymienionych leków) lub terapia dwulekowa (SOF+SMV, SOF+DCV lub SOF+RBV).

Źródło: Szczeklik 2014, Raport AOTM-OT-4351-35/2014



### 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 przewlekle 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 osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Źródło: Szczeklik 2011; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014; Ge 2009; Martinot-Peignoux 1995

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Olysio, kapsułki twarde po 150 mg, 7 kapsulek, EAN: 5909991142360
<b>Substancja czynna</b>	symeprewir
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości Ki wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Źródło: ChPL Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.), dokumenty refundacyjne

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również Olysio w opakowaniu zaw. 28 kapsulek.

Źródło: dokumenty refundacyjne, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/002777/WC500167868.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002777/WC500167868.pdf) (data dostępu: 18.02.2015 r.)

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna		
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2014 r. 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu* 14.05.2014 r.		
<b>Dawka i schemat dawkowania według ChPL</b>	<b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka produktu Olysio to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, przyjmowana z jedzeniem. Produktu Olysio nie wolno podawać w monoterapii. Olysio należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C.		
	<b>Grupa pacjentów</b>	<b>Terapia</b>	<b>Czas trwania</b>
	Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV*	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	24 tygodnie*** Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.

	Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV *	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	48 tygodni Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
	*Obejmuje pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby oraz z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjenci z nawrotem lub bez odpowiedzi po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny. **Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem Olysio z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K. ***Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z marskością wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV powinni być leczeni przez 48 tygodni. Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę. Patrz szczególne grupy pacjentów - Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1.		
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów.* Produktu Olysio nie wolno podawać w monoterapii. Olysio należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C. Nie badano skuteczności produktu Olysio u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV. Dlatego nie należy stosować produktu Olysio u tych pacjentów. Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K.		
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zawartość kapsułki: laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, kapsułka: żelatyna, dwutlenek tytanu (e171); tusz czarny: szelak (e904), czarny tlenek żelaza (e172))		
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE		

\*Należy podkreślić, że zarejestrowane wskazanie jest szersze niż wnioskowane

Źródło: ChPL Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.), dokumenty refundacyjne

Lek został zarejestrowany przez FDA w dniu 11.22.2013 r. w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, zaś 12.05.2014 r. dokonano zmian rejestracyjnych (wskazanie: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1) w połączeniu z innymi produktami leczniczymi.

Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205123s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s000lbl.pdf) (data dostępu: 18.2.2015 r.);

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf) (data dostępu: 18.2.2015 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	2.

Źródło: dokumenty refundacyjne

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<p>Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</li> <li>2) obecność przeciwciał anti-HCV;</li> <li>3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.</li> </ol> <p>U pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wynik badania elastograficznego.</p> <p>Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p> <p>Interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W leczeniu skojarzonym z rybawiryną i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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).</li> </ol> </li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z genotypem 1a HCV, należy potwierdzić brak mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. W leczeniu skojarzonym z rybawiryną i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 uprzednio nieleczonych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz</li> <li>b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 TT lub C/T.</li> </ol> </li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z genotypem 1a HCV, należy potwierdzić brak mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Ujawnienie okoliczności określonych [poniżej] w trakcie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;</li> <li>2. niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;</li> <li>3. niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>4. ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>5. niewyrównana cukrzyca insulinozależna;</li> <li>6. choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);</li> <li>7. niewyrównana nadczynność tarczycy;</li> <li>8. retinopatia (po konsultacji okulistycznej);</li> <li>9. padaczka (po konsultacji neurologicznej);</li> <li>10. czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</li> <li>11. ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>12. czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);</li> <li>13. choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);</li> <li>14. inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych;</li> <li>15. działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub</li> <li>b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Dawkowanie* i sposób podawania</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Symeprewir stosowany jest w dawce 150 mg (1 tabletkę 1 x dziennie).</li> <li>2. U pacjentów z genotypem HCV 1 dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu peg-interferonem i rybawiryną, schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny). U świadczeniobiorców, u których wiramia HCV RNA wynosi &lt;25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 12 tygodni. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 24 tygodnie (12 tyg. PR/SMV + 12 tyg. PR). U świadczeniobiorców z genotypem HCV 1 dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu peg-interferonem i rybawiryną z marskością wątroby i jednoczesnym współzakażeniem HIV całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tyg. U pacjentów, u których wiramia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml lub w tyg. 12 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.</li> <li>3. U świadczeniobiorców z genotypem HCV 1 u których podczas wcześniejszej terapii PEG-interferonem i</li> </ol>

	<p>rybawiryną stwierdzono brak odpowiedzi lub odpowiedź częściową, (bez względu na stopień zawansowania włóknienia oraz współzakażenie HIV), schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez 12 tygodni. U świadczeniobiorców, u których wiramia HCV RNA wynosi &lt;25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12 oraz 24, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 24 tygodnie. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni (12 tyg. P/R/SMV + 36 tyg. P/R). U pacjentów, u których wiramia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml albo w tyg. 12 lub 24 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.</p> <p>4.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>5.Nie należy stosować redukcji dawek symeprewiru</p> <p>6.Symeprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną podawanymi w skojarzeniu z symeprewirem, należy także odstawić symeprewir.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami [przedstawiono jedynie dotyczące symeprewiru zmiany]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.oznaczenie polimorfizmu genu rs 12979860 IL 28 u osób wcześniej nieleczonych, u których planowane jest zastosowanie leczenia złożonego z interferonu pegylowanego alfa, rybawiryną i telaprewiru albo boceprewir albo symeprewiru.</li> <li>2.oznaczenie mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy w przypadku pacjentów z genotypem 1a wirusa i planowanej terapii z symeprewirem.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<p>Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

\*Oceniany projekt programu lekowego nie uwzględnia dawkowania symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C spowodowanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 4

Źródła: projekt programu lekowego

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, przeprowadzono w dniu 23.02.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2014–2015. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: *Department of Veterans Affairs (DVA)* oraz *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*, natomiast z roku 2014: Polskiej Grupy Ekspertów HCV, *American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), oraz *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: *Canadian Institute of Health Research (CIHR)*.

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

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

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

Najnowsze wytyczne (tzn. z 2015 r.) jako rekomendowane terapię przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 wirusa HCV, wymieniają m.in. schematy zawierające symeprewir (SMV). W przypadku wytycznych kanadyjskich CASL 2015, terapia składająca się z SMV+PegINF+RBV jest zalecana jako jedna

z opcji dla pacjentów zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych przeciwwirusowo z powodu WZW typu C. Symeprewir jest również w tych przypadkach wymieniany jako jedna z opcji leczenia niezawierająca interferonu – w połączeniu: sofosbuwir (SOF) + symeprewir (SMV). Wytyczne amerykańskie, DVA z 2015 r., wymieniają natomiast schemat zawierający symeprewir (SOF+SMV), jako alternatywa dla innych połączeń stosowanych u os. z genotypem 1 wirusa, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, ze zwłóknieniem wątroby lub jego brakiem. W obu najnowszych wytycznych, w przypadku leczenia osób z genotypem 4 wirusa nie wymienia się schematów, które zawierałyby w sobie symeprewir. Wytyczne CASL oraz DVA jako inne opcje leczenia wymieniają schematy z lekami nowej generacji, m.in. ledipaswirem (LDV), parytapwirem wzmocnionym rytonawirem (PTV<sub>R</sub>), ombitaswirem (OBV), czy dazabuwirem (DSV) w różnych połączeniach. Wg wytycznych CASL 2015, leczenie inhibitorami proteaz tj. boceprewirem czy telaprewirem, nie jest dłużej zalecane (jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony).

Pozostałe odnalezione wytyczne, są wytycznymi z 2014 r. Wytyczne polskie PGE HCV, wymieniają symeprewir podawany osobom z genotypem 1 wirusa, które były wcześniej nieleczone lub z nawrotem zakażenia, jako jedną z opcji leczenia (w skojarzeniu z PegINF+RBV), obok innych DAA (ang. *Direct-acting Antiviral Agents*), tj. boceprewiru, telaprewiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru. W przypadku osób wcześniej leczonych, z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi, zalecane jest zastosowanie dwóch leków DAA łącznie z rybawiryną (RBV). Podobną opcję, dla osób z genotypem 1 proponuje WHO, wymieniając jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, sofosbuwir lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV). Podkreślają również, że sofosbuwir oraz symeprewir są nowymi lekami, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym czasem stosowania, czy mniejszą ilością działań niepożądanych. Wytyczne amerykańskie AASLD/IDSA, połączenie SMV+PegINF+RBV wymieniają jako alternatywne w leczeniu osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV), natomiast innym zalecanym wariantem zawierającym symeprewir, jest schemat SOF+SMV (z lub bez RBV). Takie same warianty stosowania schematów z symeprewirem, dla osób z genotypem 1 wirusa przedstawiają wytyczne europejskie EASL 2014.

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

Spośród rekomendacji z 2015 r. tylko wytyczne CASL 2015 podkreślają, że terapia schematami z symeprewirem, u osób z genotypem 1 wirusa, może być zastosowana u osób z podgenotypem 1a (bez polimorfizmu Q80K) oraz 1b. Również wszystkie 4 rekomendacje z 2014 r. zalecają takie postępowanie, rekomendując wyłączenie subpopulacji osób z podgenotypem 1a wirusa oraz polimorfizmem Q80K z leczenia schematami zawierającymi symeprewir (PEG HCV, AASLD/IDSA, WHO oraz EASL).

Jedne z dwóch wytycznych z 2015 r. odnoszą się do genotypowania polimorfizmu IL28B przed rozpoczęciem terapii (CASL). Według nich dostarcza ono informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Natomiast dwie z czterech wytycznych z 2014 r. nie rekomendują takiego postępowania. W dokumencie PGE HCV podkreślono, że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoeconomicznych, natomiast według wytycznych EASL genotypowanie straciło swoją wartość prognostyczną odnośnie skuteczności terapii, wraz z wejściem schematów terapeutycznych niezawierających interferonu.

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

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	CASL 2015	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p>Wg rekomendacji CASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie powinno być rozważone u wszystkich osób z WZW typu C</li> <li>leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR),</li> <li>wykrycie rodzaju genotypu wirusa (od 1 do 6) oraz w przypadku wirusa o genotypie 1 – podgenotypu: 1a lub 1b jest podstawą do wyboru terapii. Podkreśla się, że w niektórych przypadkach istnieje potrzeba wykrycia polimorfizmu Q80K,</li> <li>genotypowanie IL28B może dostarczać informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zależności od genotypu oraz może być pomocne przy wyborze leczenia,</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV, PTV<sub>R</sub>+OBV+DSV+RBV (osoby z genotypem 1a, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby lub z genotypem 1b i zwłóknieniem wątroby), PTV<sub>R</sub>+OBV+DSV (osoby z genotypem 1b), SOF+SMV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby),</li> <li>schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby), SMV+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1b oraz z genotypem 1a i bez polimorfizmu Q80K – osobom z tym polimorfizmem powinien zostać zaproponowany inny schemat leczenia),</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV (u os. z genotypem 1, bez zwłóknienia wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegINF+RBV lub PegINF+RBV+inhibitor proteazy, SOF+LDV+RBV (u os. z genotypem 1, ze zwłóknieniem wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), PTV<sub>R</sub>+OBV+DSV+RBV (u os. z genotypem 1a, bez zwłóknienia wątroby oraz ze zwłóknieniem wątroby w przypadku wystąpienia całkowitego braku odpowiedzi na poprzednie leczenie), PTV<sub>R</sub>+OBV+DSV (u os. z genotypem 1b, bez zwłóknienia wątroby), SOF+SMV (os. z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby; kombinacja ta nie powinna być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowany inh bitor proteazy),</li> <li>schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (u osób z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej), SMV+PegINF+RBV (u os. z genotypem 1a lub 1b, bez polimorfizmu Q80K z nawrotem choroby po poprzedniej terapii dwulekowej; w przypadku osób z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na poprzednie leczenie, należy rozpatrzyć alternatywne schematy).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4 zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PTV<sub>R</sub>+OBV+RBV lub SOF+LDV.</li> </ul>
Stany Zjednoczone	DVA 2015	<p><b>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</b></p> <p>Wg wytycznych DVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, natomiast w przypadku braku zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) konieczność szybkiego wdrożenia leczenia nie jest tak istotna, nie mniej jednak wymagane jest poinformowanie o nowych metodach leczenia,</li> <li>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.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u os. bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV,</li> <li>• u os. ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF (z możliwością dodania RBV), OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV, LDV/SOF+RBV (nie zalecane przez FDA); alternatywnie: SOF+SMV,</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV), zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u os. bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, LDV+SOF+RBV, OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV,</li> <li>• u os. ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF+RBV, LDV+SOF (dla tych opcji alternatywnie: SOF+SMV), OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV lub LDV+SOF+RBV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią zawierającą bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV+SOF+RBV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4 wcześniej leczonych oraz nieleczonych zaleca się stosowanie:</p>


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•LDV+SOF (z możliwością dodania RBV), OBV+PTV+rytonawir+RBV (nie stosować gdy wystąpiła nieskuteczność poprzedniej terapii zawierającej bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe),</li> <li>•SOF+PegINF (z możliwością dodania RBV).</li> </ul> <p>Wytyczne podkreślają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię jak osobom z monoinfekcją HCV (wyjątek stanowi schemat OBV+PTV+rytonawir+DSV, którego nie należy stosować u pacjentów, którzy nie przyjmują leków antyretrowirusowych w związku z zakażeniem HIV).</p>
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2014	<p><b>Rekomendacje leczenia WZW typu C.</b></p> <p>Wg rekomendacji PGE HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących,</li> <li>• należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii,</li> <li>• genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych,</li> <li>• badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa, nie należy stosować terapii zawierającej SMV,</li> <li>• leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR),</li> <li>• terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe (za najbardziej optymalny lek uważa się SOF).</li> </ul> <p>Wg ekspertów, podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•genotyp 1 - leczenie chorych dotychczas nieleczonych oraz osób z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF z RBV, powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej: BOC/TPV/SOF/SMV/DCV (jeden z leków z gr. DAA) + PegINF alfa-2a/PegINF alfa-2b + RBV. W przypadku wystąpienia m.in. całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na terapię dwulekową/zaawansowanego włóknienia wątroby (F4), pacjent powinien otrzymać terapię złożoną z leków z grupy DAA ewentualnie z RBV (bez INF), stosowaną w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności,</li> <li>•genotyp 4 – wymienia się terapie z interferonem oraz bez interferonu. Terapie z interferonem (wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej - PegINF+RBV): SOF/SMV/DCV + PegINF+RBV. Terapie bez interferonu (zalecane m.in. u osób z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową; zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (F4)/niewyrównaną funkcją wątroby w wywiadzie): SOF+SMV, SOF+SMV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, lub ewentualnie SOF+RBV (w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z tych skojarzeń).</li> </ul> <p>Terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi - optymalne wydaje się obecnie stosowanie sofosbuwiru (SOF).</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AASLD/IDSA 2014	<p><b>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</b></p> <p>Wg rekomendacji AASLD/IDSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV - pierwszeństwo dla osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir),</li> <li>zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), w celu poczekania na terapie alternatywne, potencjalnie bardziej skuteczne, czy też przynoszące mniej działań niepożądanych,</li> <li>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).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dla os. z genotypem 1b oraz dla os. z genotypem 1a, bez genotypu Q80K),</li> <li>SOF+SMV ( z lub bez RBV), alternatywnie: SOF+SMV lub SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dwulekowej (PegINF+RBV), zaleca się: SOF+SMV (z lub bez RBV), alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dodano informację, że wszyscy pacjenci leczeni SMV powinni mieć dobrze skompensowane funkcje wątroby),</li> <li>trójlekowej (PegINF+RBV+inh bitor proteazy), zaleca się: SOF+RBV+PegINF.</li> <li>dla obu wariantów, alternatywnie: SOF+RBV+PegINF lub SOF+RBV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SMV+RBV+PegINF,</li> <li>SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów),</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SOF+RBV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV,</li> <li>PegINF/RBV/DAA (w monoterapii).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (dwulekowej/trójlekowej), <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV,</li> <li>PegINF/RBV/DAA (w monoterapii).</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegINF+RBV (przez 48 tyg.),</li> <li>PegINF/RBV/DAA (w monoterapii),</li> <li>schematów opartych na BOC/TPV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegINF/RBV oraz PegINF/RBV+TPV/BOC,</li> <li>PegINF/RBV/DAA (w monoterapii).</li> </ul> <p>Schematy leczenia osób z koinfekcją HIV/HCV są w większości przypadków odmienne niż u osób z monoinfekcją HCV, jednak w przypadku schematu SMV+PegINF+RBV zaleca się jego stosowanie w tych samych sytuacjach co podczas leczenia osób z monoinfekcją HCV.</p>
Ogólnoświatowe	WHO 2014	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</b></p> <p>Wg wytycznych WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV.</li> </ul> <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PegINF+RBV – podkreślają, że interferon pegylowany jest bardziej efektywny niż niepegylowany,</li> <li>BOC/TPV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1 - u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV).</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>WHO zwraca również uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością działań niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+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),</li> <li>• symeprewir (SMV): SMV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z genotypem wirusa 1b oraz u osób z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). Symeprewir jest również wymieniany, w schemacie SMV+PegINF+RBV, jako jedna z możliwości leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.</li> </ul>
Europa	EASL 2014	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C.</b></p> <p>Wg rekomendacji EASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy pacjenci, wcześniej leczeniu lub nie, którzy chcą się poddać terapii, powinni mieć to umożliwione,</li> <li>• 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,</li> <li>• 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,</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1 wirusa zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF+PegINF+RBV,</li> <li>• SMV+PegINF+RBV (genotyp 1b oraz u z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K),</li> <li>• DCV+PegINF+RBV (genotyp 1b),</li> <li>• SOF+RBV,</li> <li>• SOF+SMV, lub</li> <li>• SOF+DCV.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 4 wirusa zalecane jest leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF+PegINF+RBV,</li> <li>• SMV+PegINF+RBV,</li> <li>• DCV+PegINF+RBV,</li> <li>• SOF+RBV,</li> <li>• SOF+SMV lub</li> <li>• SOF+DCV.</li> </ul> <p>Według wytycznych genotypowanie IL28B straciło swoją rolę prognostyczną odnośnie powodzenia leczenia, razem ze wzrostem znaczenia terapii bez zastosowania interferonu. Wytyczne określają, że schematy leczenia dla osób z monoinfekcją HCV oraz z koinfekcją HIV/HCV powinny być takie same.</p>
Kanada	CIHR 2014	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia WZW typu C u osób dorosłych z koinfekcją HIV/HCV.</b></p> <p>Aktualizacja kanadyjskich wytycznych z 2013 r. pojawiła się w związku z dostępem do dwóch nowych leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA): symeprewirem oraz sofosbuwirem. Rekomendacje te wskazują z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV mogą być łączone poszczególne DAA. Jeżeli chodzi o symeprewir, jest on zalecany jeżeli zakażenie HIV jest leczone przy pomocy leków tj.: raltegrawir oraz ryłpiwiryna. Niezalecany jest natomiast przy terapii następującymi lekami: elwitegrawir, efawirenz, etrawiryna, atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, fosamprenawir/rytonawir oraz lopinawir/rytonawir.</p>

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie przewlekłego WZW typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>prof. dr hab. n. med. <b>Krzysztof Simon</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. dolnośląskie)</p>	<p>Obowiązuje już nienowoczesny i niezgodny zaleceniami EASL i AASLD program terapeutycznych leczenia zakażeń HCV. Przede wszystkim nie ma w nim możliwości prowadzenia jakichkolwiek terapii bezinterferonowych. Są one bezwzględnie koniecznych dla bardzo wielu pacjentów nie spełniających kryteriów stosowania terapii opartych na IFNalfa (program eliminuje tych pacjentów).</p>	<p>PegIFNalfa+RBV+TPV/BOC u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (&gt;F3) oraz u tych u których po terapii dwulekowej PegIFNalfa+RBV obserwuje się nawrót zakażenia HCV (genotyp 1b i 4 wirusa).</p>	<p>•PegIFNalfa+RBV Dodatkowo podkreślono brak terapii dla pacjentów z zaawansowanymi chorobami wątroby i/lub p/wskazaniem do IFNalfa.</p>	<p>•Terapia bezinterferonowa 3D (terapia pangenotypowa!), • SMV+SOF+/-RBV, • Harvoni.</p>	<p>•W zakażeniu genotypami 1b oraz 4: PegIFNalfa+RBV+SMV/inny lek z grupy DAA możliwy do stosowania w kombinacji z PegIFNalfa+RBV (czyli obecnie zarejestrowane Sovaldi, Daclinz), •u osób nie kwalifikujących się do leczenia IFNalfa: terapii 3D Abbvie lub Harvoni Gilead lub Daclinza/asunaprevir BMS.</p>
<p>Prof. dr hab. n.med. <b>Magdalena Figlerowicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. wielkopolskie)</p>	<p>Podstawowa metoda leczenia przewlekłego WZW typu C jest terapia skojarzona: PegIFNalfa(2a lub 2b)+RBV (ok. 120 os./rok). Ponadto terapię trójlekową PegIFN+RBV+BOC (ok. 10 os./rok.) oraz PegIFN+TPV (ok.25-30 os./rok). Dane dla woj. wielkopolskiego. W wybranych wskazaniach stosuje się także monoterapię IFN (np. chorzy dializowani, po przeszczepach).</p>	<p>Metoda leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C z zastosowaniem SMV może zastąpić inne trójlekowe terapie.</p>	<p>PegINF+RBV - jednak jest ona również najmniej skuteczna. Wymagana jest często po niej kolejna terapia, co ostatecznie powoduje wyższe koszty leczenia pacjenta.</p>	<p>Pośród dostępnych w Polsce metod leczenia w przewlekłym zapaleniu wątroby, najskuteczniejsze i akceptowane, wobec braku innych, przez towarzystwa naukowe są trójlekowe terapie: PegINF+RBV+TPV/BOC.</p>	<p>Wytyczne Europejskie rekomendują 5 leków do stosowania w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C w różnych schematach (zależnie głównie od genotypu wirusa), są wśród nich: PegIFN alfa 2a lub alfa 2b, RBV, SOF, SMV, DCV.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN+RBV - ok. 50%,</li> <li>• PegIFN+RBV+TPV - ok. 25%,</li> <li>• PegIFN+RBV+BOC – ok.20%,</li> <li>• pozostałe (tj. INF naturalny, INF rekombinowany, PegIFN w monoterapii) - ok. 5%.</li> </ul> <p>Leczenie nie jest stosowane w przypadku osób z brakiem włóknienia (F0), u których zazwyczaj prowadzona jest obserwacja i brak aktywnego leczenia. Pacjenci tacy stanowią około 15-20% zakażonych HCV.</p>	<p>PegINF+RBV+TPV - wnioskowana technologia jest od niego skuteczniejsza i zdecydowanie bezpieczniejsza, oraz częściowo PegINF+RBV+BOC (zwłaszcza dla chorych z bardziej zaawansowanymi stadiami choroby).</p>	<p>Najtańszą skuteczną (w pewnym odsetku pacjentów) jest leczenie PegINF+RBV. Jej skuteczność jest akceptowalna jedynie w wybranych grupach chorych, przy czym te populacje nie pokrywają się z populacją, w której wnioskowane jest leczenie z SMV.</p>	<p>PegIFN+RBV+TPV/BOC. Ich skuteczność w dużym stopniu zależy od docelowej grupy pacjentów i waha się od kilkunastu procent w grupie chorych z marskością i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie do ponad 75% u chorych z nawrotem zakażenia i niskim stopniem włóknienia.</p>	<p>Leczenie chorych dotychczas <b>nieleczonych i z nawrotem</b> zakażenia po terapii standardowej powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej jeden z leków z grupy DAA (BOC, TPV, SOF, SMV, DAC) oraz PegINF alfa (2a lub 2b)+RBV. Terapia bez INF jest zalecana w przypadku <b>całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi</b> na wcześniejsze leczenie trójlekowe lub terapię</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					dwulekową PegIFN +RBV, a także u chorych z zaawansowanym włókniem wątroby (F4) lub obecnością w wywiadzie niewyrównanej funkcji wątroby. SOF+SMV+/-RBV (12 tyg.), SOF+DAC+/-RBV (24 tyg.), SOF+LDV (12 tyg.), DSV+OBV+ABT-450/r+/-RBV (12 tyg.).
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PegINF+RBV: 40%,</li> <li>• PegINF+RBV+TPV: 35%,</li> <li>• PegINF+RBV+BOC: 10%,</li> <li>• INF naturalny+RBV: 4 %,</li> <li>• INF rekombinowany+RBV: 1%,</li> <li>• Brak aktywnego leczenia: 10%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PegINF+RBV,</li> <li>• PegINF+RBV+TPV,</li> <li>• PegINF+RBV+BOC,</li> <li>• INF naturalny+RBV,</li> <li>• INF rekombinowany+RBV.</li> </ul>	INF naturalny+RBV: skuteczność ok 15%.	<p>Dopuszczone w Polsce do obrotu (ale nier refundowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OBV+PTV+rytonawir+DSV +/-RBV (leczenie 12-24 tygodni),</li> <li>• OBV+PTV+rytonawir+DSV (leczenie 12tygodni) - genotyp 4 HCV,</li> <li>• SOF+SMV+/-RBV (leczenie 12 tygodni),</li> <li>• SOF+DCV+/-RBV (leczenie 12-24 tygodni),</li> <li>• SOF+PegINF+RBV (leczenie 12 tyg.),</li> <li>• DOF+LDV+/-RBV (leczenie 12 tygodni).</li> </ul>	Brak.

Tabela 11. 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	WDS
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990 896325	1113.1, inh bitory proteazy - boceprevir	13 433,6	14 105,28	14 105,28	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp.a 1 ml	5909990 861118	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)	5909990 465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	47,52	49,9	49,9	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465316	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	95,04	99,79	99,79	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465415	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	142,56	149,69	149,69	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990 858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990 858217	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)	5902768 001013	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 a koholem	5909990 881192	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 a koholem	5909990 881260	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)	5909990 984718	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)	5909990 984817	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)	5909991 039110	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.	5909991 039219	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.	5909991 039318	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.	5909991 039417	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.	5909991 039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990 043798	1075.0, Ribavirinum	1 261,98	1 325,08	1 324,9	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990 996223	1075.0, Ribavirinum	1 893,02	1 987,67	1 987,34	bezpłatne	0
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990 999828	1075.0, Ribavirinum	1 577,26	1 656,12	1 656,12	bezpłatne	0
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990 916436	1113.2, inh bitory proteazy - telaprewir	9 838,8	10 330,74	10 330,74	bezpłatne	0

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

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 09.03.2015 r.)

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

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

Najnowsze wytyczne kanadyjskie CASL 2015 r. oraz stanów zjednoczonych DVA z 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 wirusa HCV, wymieniają schematy z: sofosbuwirem (SOF), ledipaswirem (LDV), parytaprewirem wzmocnionym rytonawirem (PTV<sub>R</sub>), ombitaswirem (OBV), czy dazabuwirem (DSV) w różnych połączeniach. Wytyczne CASL z 2015 r., jako alternatywę wymieniają dodatkowo schematy z pegylovanym interferonem i rybawiryną w połączeniu z sofosbuwirem bądź symeprewirem. Ponadto według wytycznych CASL nie jest rekomendowana terapia dwulekowa obejmująca pegylowany interferon i rybawirynę (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem bądź telaprewirem.

Z kolei u osób z genotypem 4 wytyczne kanadyjskie CASL z 2015 r. zalecają leczenie zawierające: parytaprewir wzmocniony rytonawirem w połączeniu z ombitaswirem oraz rybawiryną (PTV<sub>R</sub>+OBV+RBV), a także sofosbuwir w połączeniu z ledipaswirem (SOF+LDV), natomiast wytyczne stanów zjednoczonych DVA z 2015 wymieniają dodatkowo połączenie sofosbuwiru z pegylovanym interferonem z możliwością dodania rybawiryny.

Wytyczne DVA z 2015 r. podkreślają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię jak osobom z monoinfekcją HCV (wyjątek stanowi schemat OBV + PTV + rytonawir + DSV, którego nie należy stosować u pacjentów, którzy nie przyjmują leków antyretrowirusowych w związku z zakażeniem HIV).

Należy zauważyć, iż spośród rekomendowanych w najnowszych wytycznych technologii jedynie pegylowany interferon i rybawiryna są finansowane ze środków publicznych, przy czym stanowią one składowe terapii trójlekowych.

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż technologiami medycznymi, stosowanymi obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW typu C są m.in.: terapia dwulekowa z pegylovanym interferonem i rybawiryną (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem bądź telaprewirem (są to technologie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW typu C), należy uznać, iż w analizach wnioskodawcy właściwie wybrano komparatory.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
terapia dwulekowa pegylovanym interferonem i rybawiryną	„Obecnie standardowym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 i 4, mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV, jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem i rybawiryną oraz, w wybranych podgrupach chorych z genotypem 1 HCV zgodnie z kryteriami programu lekowego (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem TT interleukiny 28B (IL28 TT) i z włóknieniem wątroby $\geq 2$ w skali Scheuera (odpowiada $\geq 2$ w skali METAVIR), lub chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z włóknieniem wątroby $\geq 2$ w skali Scheuera) terapia dwulekowa w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir). Leki te finansowane są w Polsce w ramach programu lekowego opisanego w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...)”.	Wybór zasadny.
terapia trójlekowa pegylovanym interferonem i rybawiryną oraz boceprewirem lub telaprewirem		

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawcy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo symeprewiru podawanego z PegIFN  $\alpha$  i rybawiryną w populacji chorych przewlekłym WZW typu C. Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które w pełni odpowiadałyby kryteriom włączenia, zidentyfikowano jedynie przegląd skupiający się na ocenie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia HCV: *de Kanter 2014*, oraz opracowanie *Shah 2013*, opisujące stosowanie różnych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w terapii zakażenia.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>de Kanter 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy wykazania powiązania finansowe z różnymi firmami farmaceutycznymi</p>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p><b>Cel:</b> podsumowanie danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu zakażenia wirusem HCV (w tym specjalne populacje pacjentów).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do grudnia 2013 r.</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zakażeniem HCV (w tym dorośli pacjenci z niewydolnością nerek, marskością wątroby, koinfekcją HCV i HIV oraz dzieci).</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>symeprewir, sofosbuvir, telaprewir, boceprewir, PegIFN <math>\alpha</math>, rybawiryna.</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku symeprewiru włączono jedynie 2 opracowania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi, w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania SVR u chorych z konfekcją HCV/HIV: <i>Chastain 2013</i> i <i>Luetkemeyer 2013</i>; przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa leku z dokumentów zamieszczonych na stronach FDA (<i>FDA 2013</i>).</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniach III fazy nie zaobserwowano zależności ekspozycja-skuteczność leczenia (częstość występowania RVR, wczesna RVR, SVR, przełomu wirusologicznego, nawrotu wirerii),</li> <li>częstość występowania SVR u chorych z konfekcją HCV/HIV wynosiła 74% (dla porównania: przy terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru, odsetek ten wynosił 63%, telaprewiru – 74%, natomiast w terapii z użyciem sofosbuviru, w zależności od badania, 76%, 88% oraz 92%).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniach II/III fazy najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku terapii symeprewirem, PegIFN i rybawiryną były: wysypka, reakcje nadwrażliwości, świąd i nudności; większa ekspozycja na lek wiązała się z większą częstością działań niepożądanych.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych nowych leków zatwierdzonych w Stanach Zjednoczonych w leczeniu zakażenia wirusem HCV ma znaczenie w wyborze optymalnej opcji terapeutycznej.</p>
<p>Shah 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy wykazania powiązania finansowe z różnymi firmami farmaceutycznymi</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd systematyczny literatury opisujący stosowanie leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu w leczeniu zakażenia HCV (w tym symeprewiru).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p>	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zakażeniem HCV.</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu (w tym symeprewiru).</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>włączono 3 badania RCT fazy IIb oceniające symeprewir vs placebo (oba podawane z PegIFN i rybawiryną): <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z HCV-1, wcześniej nieleczeni: <i>PILLAR</i>,</li> <li>chorzy z HCV-1, po niepowodzeniu leczenia opartego na PegIFN: <i>ASPIRE</i>,</li> <li>badanie <i>DRAGON</i> (nie podano informacji, jakiej grupy dotyczyło badanie – wcześniej nieleczeni/leczeni),</li> </ul> </li> <li>przedstawiono informacje o 4 badaniach RCT III fazy, których wyniki nie zostały opublikowane w momencie wykonywania przeglądu: <i>QUEST-1</i>, <i>QUEST-2</i>, <i>PROMISE</i> i <i>ATTAIN</i>.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>Skuteczność kliniczna (SMV vs PLC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy wcześniej nieleczeni: <ul style="list-style-type: none"> <li>eRVR: 83% vs bd.,</li> <li>SVR12: 88-97% vs bd. (spośród chorych, którzy osiągnęli eRVR),</li> <li>RNA HCV niewykrywalne na końcu leczenia (24 tygodnie): 94-97% vs 82% w gr. placebo,</li> </ul> </li> <li>Chorzy po niepowodzeniu terapii HCV: <ul style="list-style-type: none"> <li>SVR24: 60% vs 20% w gr. placebo (chorzy z HCV-1, z 3. lub 4. stopniem marskości wątroby w skali METAVIR),</li> </ul> </li> <li>Badanie <i>DRAGON</i>: SVR: 87% vs 46% w gr. placebo.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo (SMV vs PLC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia 3-lekowa z udziałem symeprewiru charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa u chorych z HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (<i>ASPIRE</i>).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Do najczęściej występujących poważnych zdarzeń niepożądanych zaliczono: nudności, zmęczenie, objawy grypopodobne oraz łagodną, przemijającą hiperbilirubinemia. W badaniach I i II fazy odnotowano również występowanie oporności na symeprewir – pokreślono, że wymaga to dalszych badań. Według autorów publikacji boceprewir oraz telaprewir są pierwszymi lekami działającymi bezpośrednio przeciwwirusowo i ich stosowanie wpłynęło w dużym stopniu na postępy leczenia przewlekłego WZW typu C. Nie mniej jednak ich użyteczność jest ograniczona przez wysoką toksyczość, skomplikowane schematy leczenia oraz konieczność ścisłego monitorowania stanu pacjenta. Podkreśla się znaczenie inh bitorów proteaz drugiej generacji, które będą postępowaniem w leczeniu WZW typu C – niosąc ze sobą m.in. możliwość terapii wolnej od INF, a w niektórych przypadkach również od RBV.</p>

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Wyszukiwanie wnioskodawcy jest aktualne na dzień 8 września 2014 roku.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 12 luty 2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii wnioskodawcy. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono dwie dodatkowe publikacje do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy: *Reddy 2015* (badanie *ATTAIN*) oraz *Moreno 2015* (badanie *RESTORE*), przy czym zostały one opublikowane po dacie złożenia wniosku (na dzień złożenia wniosku dostępne były dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny pełne raporty z tych dwóch badań klinicznych, które uwzględniono w raporcie wnioskodawcy). Publikacje *Reddy 2015* oraz *Moreno 2015* zostały uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach uzupełnień. Ponadto nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, o genotypie 1 lub 4 HCV,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>wcześniej nieleczeni</b></li> <li>- u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz</li> <li>- u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 TT lub CT;</li> <li>▪ <b>uprzednio leczeni bez powodzenia interferonem pegylowanym i rybawiryną:</b></li> <li>- uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo</li> <li>- 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</li> <li>- 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</li> <li>- 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);</li> </ul>	<p>Kryteria selekcji nie obejmują ograniczenia do polimorfizmu białka NS3 [Q80K] (w przypadku genotypu 1a HCV), niemniej jednak podgrupa ta była wyodrębniona przy prezentowaniu wyników badań (jeśli było to możliwe).</p> <p>W ramach analizy wnioskodawcy, przegląd systematyczny przeprowadzono w szerszej populacji niż wnioskowana i następnie w obrębie odnalezionych badań wyróżniono wyniki w podgrupach ze względu na genotyp IL28B oraz zwłóknienie wątroby, a także polimorfizm białka NS3 [Q80K] (w przypadku genotypu 1a HCV). Podejście autorów analizy klinicznej jest zasadne.</p>
<b>Interwencja</b>	Symeprewir (SMV) w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, podawany wraz z terapią dwulekową pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (PR, peg-IFN $\alpha$ + RBV, inaczej: terapia standardowa);	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>terapia dwulekowa (peg-IFN <math>\alpha</math> i RBV)</b> w całej rozpatrywanej populacji;</li> <li>▪ <b>terapia dwulekowa oraz terapia trójlekowa obejmująca telaprewir lub boceprewir</b> w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych z genotypem TT interleukiny 28B (IL28B TT) i włóknieniem wątroby <math>\geq 2</math> w skali Scheuera oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12 i SVR24), szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), przełom wirusologiczny, nawrót wirerii, jakość życia oraz bezpieczeństwo.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją, prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej); doniesienia konferencyjne opisujące dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.	Brak uwag.
Inne kryteria	Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Brak uwag.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy wnioskodawcy zidentyfikowano 17 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Dodatkowo włączono 4 doniesienia konferencyjne: *Forns 2013* prezentujące dodatkowe dane do publikacji *Forns 2014* (badanie *PROMISE*), *Bronowicki 2012* do *Hézode 2009* (badanie *PROVE2*), *Jacobson 2011a* do *Jacobson 2011* (badanie *ADVANCE*) oraz *McHutchison 2009a* – dodatkowe dane do publikacji *McHutchison 2010* (badanie *PROVE3*). W ramach uzupełnień analiz, uwzględniono również dwie publikacje *Reddy 2015* (badanie *ATTAIN*) oraz *Moreno 2015* (badanie *RESTORE*), które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku (na dzień złożenia wniosku dostępne były dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny pełne raporty z tych dwóch badań klinicznych, które również uwzględniono w raporcie wnioskodawcy: do badania *ATTAIN* protokół próby nr: *TMC435HPC3001*; *NCT01485991* oraz do badania *RESTORE* protokół próby nr: *TMC435HPC3011*; *NCT01567735*). Ostatecznie do analizy wnioskodawcy włączono 23 publikacje lub dodatkowe materiały prezentujących wyniki badań:

- w populacji z HCV-1, chorzy wcześniej nieleczeni:
  - porównanie **SMV + PR vs PR**: *Fried 2013 (PILLAR)*, *Jacobson 2014 (QUEST-1)*, *Manns 2014 (QUEST-2)*;
  - porównanie **TPV + PR vs PR**: *Hézode 2009* i doniesienie *Bronowicki 2012 (PROVE2)*, *Jacobson 2011* i doniesienie *Jacobson 2011a (ADVANCE)*, *Kumada 2012*, *Marcellin 2011 (C208)*, *McHutchison 2009 (PROVE1)*;
  - porównanie **BOC + PR vs PR**: *Kwo 2010 (SPRINT-1)*, *Poordad 2011 (SPRINT-2)*;
- w populacji z HCV-1, chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:
  - porównanie **SMV + PR vs TPV + PR**: *ATTAIN (Reddy 2015)*, protokół próby nr: *TMC435HPC3001*;
  - porównanie **SMV + PR vs PR**: *Forns 2014* i doniesienie *Forns 2013 (PROMISE)*, *Zeuzem 2014 (ASPIRE)*;
  - porównanie **TPV + PR vs PR**: *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a (PROVE3)*, *Zeuzem 2011 (REALIZE)*;
  - porównanie **BOC + PR vs PR**: *Bacon 2011 (RESPOND-2)*, *Flamm 2013*;
- w populacji z HCV-4, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *RESTORE (Moreno 2015)*, protokół próby nr: *TMC435HPC3011*; *NCT01567735*;
- w populacji z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *Dieterich 2014*.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej z zastosowaniem symeprewiru.



Tabela 15. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania dla symeprewiru

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ATTAIN</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prospektywne badanie III fazy</li> <li>- liczba ośrodków: 169 ośrodków w 24 krajach, w tym w Polsce;</li> <li>- randomizacja: tak</li> <li>- zaślepienie: podwójne (placebo dopasowane do symeprewiru i telaprewiru);</li> <li>- grupy równoległe;</li> <li>- hipoteza badawcza: wykazanie niemniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>);</li> <li>- okres obserwacji: 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji;</li> <li>- analiza skuteczności - pop. mITT*, pop. PP**; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT*</li> </ul>	<b>INTERWENCJA S12PR48:</b> symeprewir (S) + placebo dopasowane do telaprewiru 12 tyg. + peg-IFN $\alpha$ -2a (P2a) + rybawiryna (R) 48 tyg.  <b>KOMPARATOR T12PR48:</b> telaprewir (T) + placebo dopasowane do symeprewiru 12 tyg. + peg-IFN $\alpha$ -2a (P2a) + rybawiryna (R) 48 tyg.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 lat</li> <li>- przewlekłe zakażenie HCV, genotyp 1</li> <li>- przewlekłość zakażenia potwierdzona za pomocą obecności przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA <math>\geq</math> 6 miesięcy przed skryningiem i/lub obecności włóknienia wątroby wykazanego w biopsji</li> <li>- zakażenie HCV-1 ze stężeniem HCV RNA &gt;10000 IU/ml w osoczu</li> <li>- <math>\geq</math> 1 udokumentowany cykl terapii peg-IFN (<math>\alpha</math>-2a lub <math>\alpha</math>-2b) i rybawiryną przez <math>\geq</math> 12 kolejnych tygodni (chorzy z brakiem odpowiedzi) lub <math>\geq</math> 20 kolejnych tygodni (chorzy z częściową odpowiedzią), która nie była zakończona z powodu braku tolerancji terapii peg-IFN ani rybawiryny</li> <li>- brak lub częściowa odpowiedź (<i>null or partial response</i>) na wcześniejszą terapię peg-IFN<math>\alpha</math> i rybawiryną</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> 379 vs 384	<u>Pierwszorzędowy:</u> -SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia (niewykrywalne HCV RNA < 25 IU/ml na końcu aktualnego okresu leczenia i niewykrywalne lub wykrywalne HCV RNA < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia).
<b>PILLAR</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development, LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prospektywne badanie fazy IIb;</li> <li>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (13 krajów z Ameryki Płn., Europy i regionu Azji i Pacyfiku)</li> <li>- randomizacja: tak</li> <li>- zaślepienie: podwójne;</li> <li>- grupy równoległe;</li> <li>- hipoteza badawcza: wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)</li> <li>- okres obserwacji: 72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji)</li> </ul>	<b>INTERWENCJA S12Pbo12PR24/48:</b> symeprewir (S) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie dopasowane placebo przez 12 tyg. + peg-IFN $\alpha$ -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT w 4., 12., 16. i 20. tyg.  <b>KOMPARATOR Pbo24PR48:</b> dopasowane placebo (Pbo) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) i rybawiryna (R) przez 24 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ -2a (P) i rybawiryna (R) przez 24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli chorzy z zakażeniem HCV-1</li> <li>- stężenie RNA HCV &gt;100000 IU/ml</li> <li>- brak wcześniejszej terapii peg-IFN, rybawiryną, lub innymi lekami zatwierdzonymi w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV</li> <li>- brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii opartej na peg-IFN</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> 77# vs 77	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR72 – trwała odpowiedź wirusologiczna: stężenie RNA HCV < 25 IU/ml, niewykrywalne w 72. tygodniu badania (niezależnie od długości okresu leczenia)
<b>QUEST-1</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Infectious Diseases- Diagnostic BVBA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prospektywne badanie III fazy</li> <li>- liczba ośrodków: 71 ośrodków w 13 krajach (Australia, Kanada, Niemcy, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Portoryko Rumunia, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, USA);</li> <li>- randomizacja: tak</li> <li>- zaślepienie: podwójne;</li> <li>- grupy równoległe;</li> <li>- hipoteza badawcza: wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)</li> </ul>	<b>INTERWENCJA S12PR24/48:</b> symeprewir (S) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ -2a i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT  <b>KOMPARATOR Pbo12PR48:</b> placebo (Pbo) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ -2a i rybawiryna przez 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>- potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV &gt; 10 000 IU/ml w skryningu</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV</li> <li>- dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> 264 vs 130	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna (niewykrywalne stężenie HCV RNA < 25 IU/ml na końcu leczenia i niewykrywalne lub wykrywalne HCV RNA < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- okres obserwacji: 72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji);			
<b>QUEST-2</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Infectious Diseases-Diagnostics	- prospektywne badanie III fazy - liczba ośrodków: 76 ośrodków w 14 krajach (kraje europejskie w tym Polska oraz kraje Ameryki Płn. i Płd.); - randomizacja: tak - zaślepienie: podwójne; - grupy równoległe; - hipoteza badawcza: wykazanie wyższości (superiority) - okres obserwacji: 72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji);	<b>INTERWENCJA S12PR24/48:</b> symeprewir (S) + peg-IFN $\alpha$ (2a lub 2b) (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., peg-IFN $\alpha$ (2a lub 2b) i rybawiryna przez 12 lub 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT  <b>KOMPARATOR Pbo12PR48:</b> placebo (Pbo) + peg-IFN $\alpha$ (2a lub 2b) (P) i rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ (2a lub 2b) i rybawiryna 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 18 lat - potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV $>$ 10000 IU/ml w skryningu - brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV z udziałem zatwierdzonych lub eksperymentalnych leków - dopuszczano obecność marskości wątroby, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie wcześniejszych 6 miesięcy <u>Liczebność grup:</u> 257 vs 134	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna (niewykrywalne stężenie HCV RNA $<$ 25 IU/ml na końcu leczenia i niewykrywalne lub wykrywalne HCV RNA $<$ 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia)
<b>ASPIRE (Zeuzem 2014)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	- prospektywne badanie fazy IIb - liczba ośrodków: 14 (Europa, Ameryka Płn., Australia, Nowa Zelandia); - randomizacja: tak - zaślepienie: podwójne; - grupy równoległe; - hipoteza badawcza: wykazanie wyższości (superiority) - okres obserwacji: 72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji)	<b>INTERWENCJA S12Pbo36PR48:</b> symeprewir + peg-IFN $\alpha$ -2a + rybawiryna przez 12 tygodni, następnie dopasowane placebo + rybawiryna + peg-IFN $\alpha$ -2a + rybawiryna przez 36 tyg., łącznie 48 tyg. terapii;  <b>KOMPARATOR PboPR48:</b> dopasowane placebo + peg-IFN $\alpha$ -2a + rybawiryna przez 48 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-70 lat - przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV w surowicy $>$ 10000 IU/ml w momencie skryningu - brak lub częściowa odpowiedź, albo nawrót wirerii po $\geq$ 1 schemacie leczenia peg-IFN $\alpha$ i RBV stosowanym przez co najmniej 12 tygodni (który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych) <u>Liczebność grup:</u> 66 vs 66	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia (niewykrywalne stężenie HCV RNA 24 tyg. po zaplanowanym zakończeniu leczenia.)
<b>PROMISE (Forns 2014)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen	- prospektywne badanie III fazy - liczba ośrodków: 14 (Europa, Ameryka Płn., region Azji i Pacyfiku); - randomizacja: tak - zaślepienie: podwójne; - grupy równoległe; - hipoteza badawcza: wykazanie wyższości (superiority) - okres obserwacji: 72 tygodnie (do 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji);	<b>INTERWENCJA S12PR24/48:</b> symeprewir (S) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg. lub przez 36 tyg., w zależności od oceny kryteriów RGT w 4. i 12. tygodniu  <b>KOMPARATOR Pbo12PR48:</b> placebo (Pbo) + peg-IFN $\alpha$ -2a (P) + rybawiryna (R) przez 12 tyg., następnie peg-IFN $\alpha$ -2a (P) + rybawiryna (R) przez 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 18 lat - potwierdzone przewlekłe zakażenie HCV-1, ze stężeniem RNA HCV $>$ 10000 IU/ml w momencie skryningu - włóknienie wątroby $\leq$ 3. stopnia w skali METAVIR potwierdzone biopsją w okresie 3 lat przed skryningiem, lub 4. stopnia potwierdzone w dowolnym okresie - chorzy z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR byli włączani, pod warunkiem wykluczenia raka wątrobowokomórkowego w badaniu USG w okresie 6 mies. przed skryningiem lub pomiędzy skryningiem a pierwszą wizytą kontrolną - nawrót wirerii w okresie 1 roku po $\geq$ 24-tygodniowej terapii opartej na peg-IFN (niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia lub do 2 mies. po jego zakończeniu, z potwierdzonym nawrotem w okresie roku po zakończeniu terapii)	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna: niewykrywalne stężenie HCV RNA $<$ 25 IU/ml na końcu leczenia i stężenie HCV RNA $<$ 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			Liczebność grup: 260 vs 133	
<p><i>RESTORE</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>- prospektywne badanie obserwacyjne III fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p>- liczba ośrodków: 8 (Belgia i Francja);</p> <p>- okres obserwacji: 24 lub 48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji po zakończeniu terapii;</p>	<p><b>INTERWENCJA</b> <b>S12PR12/48:</b> symeprewir (S) + peg-IFN<math>\alpha</math>-2a (P) + rybawiryna (R), podawane przez 12 tygodni, a następnie przez 12 lub 36 tygodni peg-IFN <math>\alpha</math>-2a (P) + rybawiryna (R); pacjenci wcześniej nieleczeni oraz z nawrotem kwalifikowali się do 24 tyg. terapii w zależności od odpowiedzi w 12. tygodniu, RGT; pacjenci niespełniający kryteriów RGT kontynuowali terapię PR do 48 tyg.; chorzy z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią częściową otrzymywali PR przez 36 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-70 lat</li> <li>- zakażenie HCV genotyp 4</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia zakażenia HCV lub niepowodzenie wcześniejszej terapii (nawrót wirerii lub brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa)</li> <li>- przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone histologicznie za pomocą biopsji wątroby w ciągu 3 lat przed skryningiem; w przypadku przeciwwskazań zaawansowanie choroby potwierdzano metodami nieinwazyjnymi</li> <li>- brak podejrzeń występowania HCC u pacjentów ze zwłóknieniem przęsłowym (F3 wg METAVIR) lub marskością wątroby (F4 wg METAVIR), na podstawie oceny USG, wykonanej w ciągu 2 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>- stężenie RNA HCV &gt; 10000 IU/ml w momencie skryningu</li> </ul> <p><u>Liczebność:</u> 107</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> SVR12 niewykrywalne HCV RNA &lt; 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego HCV RNA &lt; 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.</p>
<p><i>Dieterich 2014</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen</p>	<p>- prospektywne badanie obserwacyjne II fazy bez grupy kontrolnej i zaślepienia</p> <p>- liczba ośrodków: 39 (7 krajów w Europie i Ameryce Płn.);</p> <p>- okres obserwacji: 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji;</p>	<p><b>INTERWENCJA</b> symeprewir + peg-IFN <math>\alpha</math>-2a i rybawiryna przez 12 tygodni, następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wirerii, bez marskości wątroby: peg-IFN <math>\alpha</math>-2a i rybawiryna przez 24 lub 48 tygodni: <b>S12PR24/48(RGT)</b></li> <li>- chorzy z wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wirerii, z marskością wątroby, albo z brakiem lub częściową odpowiedzią: peg-IFN <math>\alpha</math>-2a i rybawiryna przez 48 tygodni: <b>S12PR48</b></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-70 lat</li> <li>- przewlekłe zakażenie HCV-1, z potwierdzoną koinfekcją HIV-1 (od co najmniej 6 miesięcy)</li> <li>- wyrównana czynność wątroby</li> <li>- stężenie RNA HCV &gt; 10000 IU/ml</li> <li>- brak wcześniejszej terapii zakażenia HCV lub: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót wirerii potwierdzony w okresie 1 roku po zakończeniu co najmniej 24-tygodniowej terapii peg-IFN i rybawiryną</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź (ang. <i>non-response</i>) – brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie <math>\geq 1</math> schematu leczenia peg-IFN i rybawiryną, który nie były przerwany z powodu działań niepożądanych, w tym: brak odpowiedzi (ang. <i>null response</i>) po <math>\geq 1</math> terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej co najmniej 12 tygodni (redukcja stężenia RNA HCV o 2 <math>\log_{10}</math> w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie na końcu leczenia) i częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>) po <math>\geq 1</math> terapii peg-IFN i rybawiryną trwającej co najmniej 20 tygodni</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Liczebność:</u> 106</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> SVR12 - niewykrywalne HCV RNA &lt; 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego HCV RNA &lt; 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.</p>

\*mITT - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku;

\*\*PP - populacja *per-protocol*: chorzy spełniający warunki populacji mITT, u których nie stwierdzono poważnego złamania protokołu, który mógłby mieć wpływ na ocenę skuteczności.

# w badaniu obecne 3 inne grupy z SMV nieuwzględnione w raporcie wnioskodawcy z powodu nieodpowiedniego dawkowania lub długości stosowania;

Tabela 16. Kryteria niepowodzenia wcześniejszej terapii w ocenianym programie lekowym vs badania z symeprewirem włączone do przeglądu systematycznego

Badanie/ oceniany projekt programu lekowego	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie PegINFalfa+RBV	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegINFalfa+RBV	Pacjenci z nawrotem zakażenia po terapii PegINF+RBV	Pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF alfa + RBV.
Oceniany projekt programu lekowego	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie PegINFalfa+RBV, u których leczenie było przerwane po 12 tyg. z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej.	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegINFalfa+RBV, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 log <sub>10</sub> (100-krotnie).	Pacjenci z nawrotem zakażenia po terapii PegINF+RBV zakończonej uzyskaniem negatywnego wyn. ku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu).	Pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF alfa + RBV (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 log <sub>10</sub> (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne)
<b>Badania włączone do przeglądu systematycznego vs oceniany projekt programu lekowego</b>				
<b>ASPIRE</b>	Brak.	redukcja stężenia HCV RNA < 2 log <sub>10</sub> IU/ml w 12 tyg. leczenia PegINF+RBV	HCV RNA niewykrywalne po zakończeniu terapii, natomiast wykrywalne w okresie do 24 tygodni od zakończenia leczenia	redukcja stężenia RNA HCV ≥ 2 log <sub>10</sub> w 12. tygodniu terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia
<b>ATTAIN</b>	Brak.	redukcja stężenia HCV RNA < 2 log <sub>10</sub> w 12 tyg. terapii i wykrywalne stężenie HCV RNA w trakcie ostatniego pomiaru na koniec terapii	Brak.	redukcja stężenia HCV RNA ≥ 2 log <sub>10</sub> w 12 tyg. terapii i wykrywalne stężenie HCV RNA w trakcie ostatniego pomiaru na koniec terapii
<b>PROMISE</b>	Brak.	Brak.	HCV RNA niewykrywalne na koniec terapii lub dwa miesiące po jej zakończeniu, z potwierdzonym nawrotem w okresie po roku od zakończenia terapii	Brak.
<b>Dieterich 2014</b>	Brak.	redukcja stężenia HCV RNA < 2 log <sub>10</sub> w 12 tyg. terapii i wykrywalne stężenie HCV RNA na koniec terapii	HCV RNA niewykrywalny pod koniec leczenia, natomiast wykrywalne w okresie 1 roku po stwierdzeniu niewykrywalnego stężenia RNA	redukcja stężenia HCV RNA ≥ 2 log <sub>10</sub> IU/ml w 12 tyg. leczenia ale wykrywalne stężenie HCV RNA na koniec terapii
<b>RESTORE</b>	Brak.			

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

Poniżej opisano jakość badań, w których oceniano schematy zawierające symeprewir. W analizie wnioskodawcy opisano także jakość badań uwzględniających schematy z boceprewirem oraz telaprewirem.

#### **Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja wcześniej nieleczona)**

Badania *PILLAR* (Fried 2013), *QUEST-1* (Jacobson 2014) i *QUEST-2* (Manns 2014) były wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi (w *QUEST-2* uczestniczyły ośrodki z Polski), z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającymi efektywność kliniczną symeprewiru podawanego ze standardową terapią peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną (RBV), w porównaniu z terapią dwulekową bez symeprewiru. Hipotezą badawczą w tych badaniach było wykazanie przewagi (*superiority*).

Badania *QUEST-1* i *QUEST-2* były próbami III fazy, które miały na celu potwierdzenie efektywności klinicznej terapii trzylekowej z symeprewirem w porównaniu z terapią dwulekową w większej populacji chorych nieleczonych z powodu zakażenia HCV. Natomiast próba *PILLAR* było badaniem fazy IIb, w którym poszukiwano optymalnej dawki i czasu stosowania inhibitora proteazy wirusowej w schemacie trzylekowym – wyróżniono 4 grupy z symeprewirem (w tym z dawką 150 mg/dzień, podawaną przez 12 tygodni; w pozostałych grupach dawka lub okres podawania symeprewiru był niezgodny z ChPL, dlatego nie uwzględniono ich w raporcie wnioskodawcy).

Okres obserwacji w badaniach wynosił 72 tygodnie (48 tygodni terapii i 24 tygodnie obserwacji).

Według wnioskodawcy badanie *PILLAR* miało bardzo dobrą jakość (5 pkt. w skali Jadad), natomiast *QUEST-1* i *QUEST-2* miało dobrą jakość (4 pkt. w skali Jadad). Według Analityków Agencji wszystkie trzy badania miały bardzo wysoką jakość (tzn. 5 pkt. w skali Jadad).

#### **Symeprewir + PR vs telaprewir + PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)**

Badanie *ATTAIN* to wieloośrodkowa (169 ośrodków w 24 krajach, w tym w Polsce) próba kliniczna III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu wykazanie niemniejszej skuteczności (hipoteza *non-inferiority*) symeprewiru (SMV) od telaprewiru (TPV) podawanych w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i RBV. Niemniejszą skuteczność SMV od TPV stwierdzano, gdy różnica między grupami w odsetku chorych uzyskujących SVR12 wynosiła  $<12$  punktów procentowych (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności w różnicy między grupami w SVR12 była powyżej  $-12\%$ ); dla pozostałych punktów końcowych założono hipotezę wyższości (*superiority*) symeprewiru nad telaprewirem (w przypadku wykazania *non-inferiority* dla SVR12).

W badaniu mogli uczestniczyć chorzy, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl standardowej terapii peg-interferonem alfa i rybawiryną i nie wykazywali odpowiedzi na taką terapię lub uzyskali tylko częściową odpowiedź. Za brak odpowiedzi (ang. *null response*) uznawano zmniejszenie RNA HCV o  $< 2 \log_{10}$  w 12 tygodniu terapii i wykrywalne stężenie RNA HCV w momencie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia, które powinno trwać co najmniej 12 tygodni, natomiast częściową odpowiedź (ang. *partial response*) definiowano jako zmniejszenie RNA HCV  $\geq 2 \log_{10}$  w 12. tygodniu terapii, jednak wykrywalne RNA HCV w trakcie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia, które powinno trwać  $\geq 20$  tygodni.

Okres obserwacji wynosił 72 tygodnie (48 tygodni terapii i 24 tygodnie obserwacji). Analizę skuteczności prowadzono w zmodyfikowanej populacji *intent-to-treat* (mITT), stanowili ją chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku. Dodatkowo wykonano analizę w populacji *per-protocol* (PP), którą stanowili chorzy spełniający warunki populacji mITT, u których nie stwierdzono poważnego złamania protokołu, który mógłby mieć wpływ na ocenę skuteczności. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji mITT.

W badaniu *ATTAIN* stosowano schematy terapii symeprewirem i telaprewirem odpowiadające zaleceniom ChPL *Olysio 2014* i *ChPL Incivo 2014*.

Według wnioskodawcy badanie *ATTAIN* miało bardzo dobrą jakość, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad. Według Analityków Agencji taka punktacja tego badania jest zasadna.

#### **Symeprewir + PR vs PR (genotyp 1 HCV, populacja po niepowodzeniu leczenia)**

Badania *ASPIRE* (publikacja *Zeuzem 2014*) oraz *PROMISE* (publikacja *Forns 2014*, doniesienie *Forns 2013*) były wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającymi skuteczność symeprewiru podawanego w skojarzeniu ze standardową terapią pegylovanym interferonem  $\alpha$ -2a (peg-IFN  $\alpha$ -2a) i rybawiryną (RBV), w porównaniu z terapią dwulekową bez symeprewiru. Badania obejmowały chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1, uprzednio nieskutecznie leczonych (otrzymujących wcześniej co najmniej 1 cykl leczenia przeciwwirusowego opartego na terapii z interferonem).

W badaniu *ASPIRE*, brak odpowiedzi zdefiniowany był jako redukcja stężenia RNA HCV o  $< 2 \log_{10}$  IU/ml w 12. tygodniu leczenia, a częściową odpowiedź jako redukcja stężenia o  $\geq 2 \log_{10}$  IU/ml w 12 tygodniu, ale wykrywalne RNA HCV na końcu terapii. Nawrót wirerii określono jako wykrywalne stężenie RNA HCV w

okresie do 24 tygodni lub 12 miesięcy (odpowiednio w *ASPIRE* i *PROMISE*) po zakończeniu wcześniejszej terapii, po uzyskaniu niewykrywalnego stężenia wirusa na końcu leczenia (dodatkowo w *PROMISE*, w okresie do 2 miesięcy po jego zakończeniu).

W pierwszej z wymienionych prób głównym punktem końcowym była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *Sustained Virologic Response*), zdefiniowanej jako niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia i 24 tygodnie po jego zakończeniu (SVR24), a dodatkowo oceniano występowanie tej odpowiedzi po 12 tygodniach (SVR12). Natomiast w badaniu *PROMISE* głównym punktem końcowym była ocena SVR12.

Hipotezą badawczą w obu badaniach było wykazanie przewagi (*superiority*) terapii 3-lekowej zawierającej symeprewir nad terapią 2-lekową.

W obu próbach symeprewir podawano w dawce 150 mg/dzień, przez 12 tygodni, natomiast okres stosowania terapii standardowej wynosił 48 tygodni, z tym że w próbie *PROMISE* chorzy wykazujący odpowiedź wirusologiczną mogli zakończyć stosowanie peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryny w 24. tygodniu (schemat RGT, z ang. *Response Guided Therapy*). W grupach kontrolnych zastosowano terapię 48-tygodniową peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną, podawaną z placebo w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w odniesieniu do symeprewiru. Po zakończeniu leczenia w obu grupach rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji. Dodatkowo w próbie *ASPIRE* wyróżniono 5 grup symeprewiru z innymi niż oceniany schematami stosowania tego leku (100 mg lub 150 mg podawane przez 12, 24 lub 48 tygodni), których nie uwzględniono w raporcie wnioskodawcy, co należy uznać za właściwe podejście. W obu badaniach wyróżniano grupy z zalecanym w *ChPL Olysio 2014* schematem podawania symeprewiru (w dawce 150 mg/dzień, przez 12 tygodni). Natomiast w przypadku terapii peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną postępowanie zależy od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – u pacjentów z brakiem lub częściową odpowiedzią okres stosowania tej terapii wynosi 48 tygodni, a u chorych z nawrotem wirerii – 24 tygodnie (chyba, że występuję u nich marskość wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV, wówczas terapię można wydłużyć do 48 tygodni).

Według wnioskodawcy badanie *ASPIRE* i *PROMISE* były badaniami bardzo dobrej i dobrej jakości (odpowiednio 5 pkt. oraz 4 pkt. w skali Jadad). Według Analityków Agencji oba badania powinny otrzymać 4 punkty w skali Jadad ze względu na bardzo ograniczony opis randomizacji.

#### **Symeprewir + PR (genotyp 4 HCV, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)**

W próbie *RESTORE*, prospektywnym badaniu kohortowym bez grupy kontrolnej i zaślepienia, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną. Badanie obejmowało chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 4, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (bez odpowiedzi, z odpowiedzią częściową lub z nawrotem wirerii). Zostało przeprowadzone w 8 ośrodkach na terenie Belgii i Francji. Głównym punktem końcowym analizowanej próby była częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12).

W materiałach dodatkowych do badania, dostarczonych przez wnioskodawcę, podano dokładne definicje rodzaju niepowodzenia wcześniejszego leczenia.

Wirusologiczne kryteria przerwania leczenia zastosowane w badaniu były odmienne od tych podanych w ChPL symeprewir. Dla pomiarów stężenia RNA HCV w 4. tygodniu charakterystyka zaleca przerwanie terapii wszystkimi lekami, gdy stężenie RNA HCV jest  $\geq 25$  IU/ml, natomiast [redacted]. W przypadku oceny w 12. tygodniu wg charakterystyki terapię peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną należy zakończyć, gdy stężenie RNA HCV jest wykrywalne [redacted].

W związku z powyższym, część pacjentów z badania *RESTORE* kontynuowała leczenie, które zgodnie z zaleceniami ChPL powinno zostać zakończone. Charakterystyka produktu leczniczego symeprewir

wskazuje, że jest mało prawdopodobne, by dłuższe stosowanie terapii dwulekowej, przy braku odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejszych etapach leczenia, prowadziło do uzyskania SVR.

Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wirerii otrzymywali 12 tygodni terapii 3-lekowej z symeprewirem, a następnie w zależności od spełnienia kryteriów RGT (z ang. *Response-Guided Therapy*) otrzymywali 12 lub 36 tygodni terapii 2-lekowej (peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryna). Krótsze leczenie stosowano u chorych ze stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalne lub niewykrywalne) w 4. tygodniu i niewykrywalnym stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml w 12. tygodniu – były to wskazania do zakończenia leczenia w 24. tygodniu (w przypadku nie spełnienia kryteriów RGT terapię kontynuowano do 48. tygodnia, chyba, że wystąpiły kryteria wcześniejszego przerwania leczenia). W podgrupie chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię leczenie trwało 48 tygodni (12 tygodni terapii 3-lekowej: symeprewir oraz peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryna, a następnie 36 tygodni peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryny). Schematy stosowane w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych lub z nawrotem wirerii otrzymujących terapię 24-tygodniową (12 tyg. symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i RBV, a następnie 12 tyg. terapii 2-lekowej) oraz w podgrupie chorych niereagujących na wcześniejsze leczenie są zgodne ze wskazaniami z charakterystyki produktu leczniczego symeprewiru (*ChPL Olysio 2014*). We wszystkich podgrupach po zakończeniu leczenia następował 24-tygodniowy okres obserwacji.

Wszystkie analizy w badaniu przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę symeprewiru (populacja ITT). Dla głównego punktu końcowego wykonano także analizy w populacji *per-protocol*, która składała się z chorych z populacji ITT z wyłączeniem pacjentów z poważnymi naruszeniami protokołu próby.

Według wnioskodawcy, badanie zostało ocenione jako próba o dobrej jakości – uzyskała 7 na 8 punktów w skali NICE (odjęto jeden punkt za brak informacji o tym, czy rekrutacja chorych do badania odbywała się w sposób konsekwentny). Według Agencji ocena badania *RESTORE* w skali NICE na 7 punktów jest zasadna.

#### **Symeprewir + PR (zakażenie HCV1 + HIV-1, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia)**

Badanie *Dieterich 2014* było wieloośrodkową, otwartą prospektywną próbą bez grupy kontrolnej oceniającą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii symeprewirem podawanym w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a (peg-IFN  $\alpha$ -2a) i rybawiryną.

Ocenianą populację stanowili pacjenci nieleczeni z powodu zakażenia HCV, a także chorzy z nawrotem wirerii występującym w okresie 1 roku po stwierdzeniu niewykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu terapii peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną trwającej co najmniej 24 tygodnie oraz pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną po co najmniej jednym schemacie terapii dwulekowej, który nie został przerwany z powodu działań niepożądanych (pacjenci z brakiem odpowiedzi - ang. *null responders*, zdefiniowanym jako redukcja stężenia RNA HCV o < 2  $\log_{10}$  w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia trwającego  $\geq 12$  tyg., lub pacjenci z częściową odpowiedzią - ang. *partial responders*, określoną jako redukcja stężenia RNA HCV  $\geq 2 \log_{10}$  w 12. tygodniu i wykrywalne stężenie RNA HCV na końcu terapii trwającej co najmniej 20 tygodni.

Głównym punktem końcowym badania *Dieterich 2014* była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – niewykrywalnego (< 25 IU/ml) stężenia RNA HCV na końcu terapii i wykrywalnego lub niewykrywalnego (< 25 IU/ml) po upływie 12 tygodni (SVR12).

Według wnioskodawcy, badanie charakteryzowało się wysoką jakością – oceniono je na 7 pkt. na 8 możliwych w skali NICE (punktację obniżono za brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji chorych). Według Agencji ocena badania *Dieterich 2014* w skali NICE na 7 punktów jest zasadna.

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

##### **Porównanie bezpośrednio**

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji zidentyfikowano następujące rozbieżności:

- w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 58 (str. 145), zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi, gdzie wskazano, iż w badaniu *PILLAR* nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych, natomiast z publikacji źródłowej wynika, iż poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 (5,2%) vs 10 (13,0%) pacjentów, odpowiednio w grupie przyjmującej symeprewir vs grupa kontrolna;
- w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 67 (str. 159), błędnie wskazano wartość parametru RR uzyskaną na podstawie badania *QUEST-2* dla okresu 12 tyg. leczenia tj.  $RR=0,30$  [95% CI: 0,19; 0,47] – uzyskany wynik sugeruje, iż istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie kontrolnej występowała neutropenia. W ramach obliczeń Agencji (przy użyciu programu RevMan wersja 5.1) uzyskano wynik  $RR=0,91$  [95% CI: 0,58; 1,44], który wskazuje, że różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie;

- w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 92 (str. 194), zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka chorych z zaburzeniami wybranych parametrów laboratoryjnych, w tym zwiększenia stężenia bilirubiny (3. lub 4. stopnia) tj. 1,9% vs b.d. (odpowiednio grupa przyjmująca symeprewir vs grupa kontrolna), przy czym w publikacji źródłowej dla badania *PROMISE* zidentyfikowano odmienne wartości: odpowiednio 1,5% vs 0,4%;
- w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 139 (str. 276), odniesieniu do populacji ze *zwłóknieniem w stopniu  $\geq 2$  wg Scheuera* błędnie oszacowano wartość w ramieniu komparatora tj. 24/73 (32,9%), a powinno być 91/214 (42,5%), przy czym w metaanalizie sieciowej przyjęto poprawną wartość;

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 398, w podrozdziale *wyniki badania SPRINT-2* wskazano, iż „Informacje o analizie SVR24 w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Poordad 2011a*” – wyniki dotyczące porównania schematu trójlekowego z boceprewirem względem schematu dwulekowego; przy czym nie ma możliwości zweryfikowania tych danych ze względu na fakt, iż w analizie wnioskodawcy nie podano danych bibliograficznych publikacji *Poordad 2011a*;
- w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 354 w tabeli 230, przedstawiono (na podstawie wyników badania *REALIZE*) odsetki chorych uzyskujących SVR24 w grupach z telaprewirem oraz kontrolnej w podgrupach wydzielonych na podstawie stopnia włóknienia wątroby, przy czym nie ma możliwości zweryfikowania tych danych, ze względu na nieprzekazanie do Agencji materiałów dostarczonych wykonawcy raportu przez podmiot odpowiedzialny tj. raportu *Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z 2010 roku.

### Porównanie pośrednie – genotyp 1

Dla porównania symeprewiru z pozostałymi lekami z grupy inhibitorów proteazy NS3, boceprewirem oraz telaprewirem, u chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia (z ang. *treatment naive*) wykorzystano dane z 9 odnalezionych prób klinicznych z randomizacją. Po stronie symeprewiru włączono trzy badania – *PILLAR*, *QUEST-1* oraz *QUEST-2*, po stronie telaprewiru cztery: *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2012*, natomiast po stronie boceprewiru uwzględniono dwie próby kliniczne: *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2*. Dla populacji chorych, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie, odnaleziono ogółem 7 badań klinicznych. W jednym z nich, próbie *ATTAIN*, porównano terapię z symeprewirem bezpośrednio z terapią zawierającą telaprewir i było to jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące te dwa leki. Kolejne dwa badania, *ASPIRIE* oraz *PROMISE*, oceniały terapię z symeprewirem wobec standardowej terapii dwulekowej, natomiast kolejne dwa badania, *PROVE3* oraz *REALIZE*, porównywały terapię opartą na telaprewirze z terapią dwulekową. Dwa ostatnie badania: *RESPOND-2* oraz *Flamm 2013*, oceniały efektywność boceprewiru w terapii trójlekowej, w stosunku do standardowej dwulekowej terapii.

W analizie wnioskodawcy wyniki porównań pośrednich prezentowano w formie średnich oraz median ilorazu szans wystąpienia ocenianego zdarzenia w porównywanych ramionach wraz z bayesowskim 95% przedziałem wiarygodności (CrI, z ang. *credible interval*), przy czym mediany lepiej przybliżyły uzyskany wynik. Przedstawiono wyniki zarówno dla modelu efektów stałych (*fixed*), jak również modelu efektów losowych (*random*). W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki w postaci median dla modelu lepiej dopasowanego, tj. dla którego uzyskano mniejszą wartość parametru DIC (z ang. *deviance information criterion*).

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono porównanie metodyki badań uwzględnionych w analizie sieciowej i porównaniu pośrednim. Przeanalizowano również kryteria włączenia oraz wykluczenia w analizowanych badaniach, a także wybrane charakterystyki wyjściowe populacji uwzględnionej w poszczególnych badaniach. W celu porównania terapii zawierającej symeprewir z pozostałymi lekami stosowanymi w leczeniu HCV takimi jak telaprewir oraz boceprewir, a także ze standardową terapią dwulekową, w odnalezionych badaniach wybrano ramiona przedstawiające najbardziej zbliżony do zaleconego dla danego leku schemat leczenia, a następnie wykorzystano je w przeprowadzonej analizie pośredniej.

Jako główny punkt końcowy analizy sieciowej wybrano trwałą odpowiedź wirusową (SVR, z ang. *sustained virologic response*) definiowaną jako brak wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 12 (SVR12) lub 24 (SVR24) tygodniu badania.

Oprócz analizy SVR w populacji ogólnej, wykonano również dodatkowe analizy w podgrupach chorych reprezentujących populację zbliżoną do tej, w których symeprewir będzie mógł zastępować telaprewir lub boceprewir w ramach programu lekowego.

Ze względu na fakt, iż ChPL symeprewiru nie pozwala na jego stosowanie u chorych z polimorfizmem NS3 Q80K (brak skuteczności leku u takich chorych), chorzy ci zostali usunięci z głównej analizy SVR. Z powodu



braku odpowiednich danych w analizowanych publikacjach, nie udało się usunąć chorych z polimorfizmem Q80K w analizach w podgrupach, a także w analizie bezpieczeństwa.

W przeprowadzonym w analizie wnioskodawcy porównaniu pośrednim wykorzystano model statystyczny, który zaimplementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3, przy czym nie przekazano do Agencji zastosowanego w modelu kodu, w związku z czym nie było możliwości zweryfikowanie poprawności przedstawionych oszacowań.

W wyniku weryfikacji wartości wyjściowych wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego, zidentyfikowano następujące rozbieżności w ekstrakcji danych wyjściowych do modelu:

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR, w tabeli 493 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 493), dla badania *PILLAR* w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość n/N (%) jako 57/71 (80,3%), przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 62/77 (80,5%). Zidentyfikowane rozbieżności są niewielkie i prawdopodobnie nie wpłyną na wnioski płynące z porównania pośredniego;
- w populacji chorych wcześniej leczonych, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR, w tabeli 370 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 527), dla badania *ASPIRE* w ramieniu S12PR48 wskazano wartość n/N (%) jako 39/58 (67,2%), przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 39/59 (66,1%), natomiast dla badania *PROMISE* w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość n/N (%) jako 191/229 (83,4%), natomiast wydaje się, że prawidłowa wartość to 190/228 (83,3%). Zidentyfikowane rozbieżności są niewielkie i prawdopodobnie nie wpłyną na wnioski płynące z porównania pośredniego;
- w populacji osób wcześniej nieleczonych w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego:
  - ✓ ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tabeli 363 analizy klinicznej wnioskodawcy (str.498), dla badania *PILLAR* w ramieniu PR48 wskazano wartość n/N(%) 0/77, przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 10/77 (13,0%); w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość n/N(%) 0/77, przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 4/77 (5,2%),
  - ✓ ryzyka wystąpienia niedokrwistości, w tabeli 366 analizy klinicznej wnioskodawcy (str.516), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 20/75 (26,7%), 29/79 (36,7%) i 23/79 (29,1%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 27/75 (36,0%), 37/79 (46,84%) oraz 29/79 (36,7%),
  - ✓ ryzyka wystąpienia neutropenii, w tabeli 367 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 519), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 18/75 (24,0%), 11/79 (13,9%) i 19/79 (24,1%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 24/75 (32,0%), 14/79 (17,72%) oraz 24/79 (30,38%),
  - ✓ ryzyka wystąpienia świądu, w tabeli 368 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 522), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 17/75 (22,7%), 38/79 (48,1%) i 32/79 (40,5%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 23/75 (30,67%), 48/79 (60,76%) oraz 40/79 (50,63%),
  - ✓ ryzyka wystąpienia wysypki, w tabeli 369 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 524), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 31/75 (41,3%), 47/79 (59,5%) i 48/79 (60,8%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 41/75 (54,67%), 60/79 (75,95%) oraz 61/79 (77,22%).

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w podgrupach chorych z genotypem IL28B TT, w podgrupach chorych z genotypem IL28B TT lub CT, w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\geq 2$  wg skali Scheuera oraz w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\leq 2$  wg skali Scheuera (analiza kliniczna wnioskodawcy, odpowiednio tabela 357, tabela 358, tabela 359, tabela 360), nie ma możliwości zweryfikowania danych z badania *SPRINT-2*, wykorzystanych w porównaniu pośrednim, ze względu na fakt, iż w analizie wnioskodawcy nie podano danych bibliograficznych publikacji *Poordad 2011a*;
- w populacji chorych wcześniej leczonych, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\geq 2$  wg skali Scheuera oraz w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\leq 2$  wg skali Scheuera (analiza kliniczna wnioskodawcy, odpowiednio tabela 371 oraz tabela 372), nie ma możliwości zweryfikowania danych z badania *REALIZE*, wykorzystanych w porównaniu pośrednim, ze względu na nieprzekazanie Agencji materiałów dostarczonych wykonawcy raportu przez podmiot odpowiedzialny - *Clinical Research Report VX-950-TiDP24-C216* z 2010 roku.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### 3.3.2.1. Porównania bezpośrednie

Z uwagi na obszerność analizy klinicznej wnioskodawcy, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii trójlekowej zawierającej symeprewir.

#### Chorzy z HCV-1, wcześniej nieleczeni

##### ▪ Symeprewir + PR vs PR

#### Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* głównym punktem końcowym była ocena odsetka chorych uzyskujących SVR12 – trwałą odpowiedź wirusologiczną na końcu leczenia (niewykrywalne stężenie RNA HCV <25 IU/ml) i 12 tygodni po jego zakończeniu (stężenie RNA HCV <25 IU/ml, wykrywalne lub niewykrywalne). Odpowiedź tą oceniano także w próbie *PILLAR*, natomiast głównym punktem końcowym była ocena częstości występowania SVR72 (niewykrywalne stężenie RNA HCV <25 IU/ml w 72. tygodniu obserwacji). We wszystkich próbach oceniano także SVR w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24).

W populacji ogółem, we wszystkich próbach częstość uzyskiwania SVR12 oraz SVR24 była istotnie większa w grupach pacjentów otrzymujących terapię z symeprewirem w porównaniu z grupami kontrolnymi (również w przypadku badań *QUEST-1* i *QUEST-2* uzyskane wyniki wskazywały na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami). Dodatkowo autorzy próby *QUEST-2* podali informację, że w grupie symeprewiru u 1 pacjenta wystąpił nawrót wirerii w momencie oceny SVR12, u 2 pacjentów gdy oceniano SVR24 (u obu wystąpiła wcześniej SVR12) oraz u 2 pacjentów po ocenie SVR24 (u obu wystąpiła wcześniej SVR12 oraz SVR24).

Autorzy badania *PILLAR* podali, że SVR72 (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiło u istotnie statystycznie większego odsetka chorych otrzymujących symeprewir w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną), odpowiednio u 77,9% i 64,9%,  $p < 0,05$  (obliczenia autorów publikacji dla łącznych grup symeprewiru 150 mg, w raporcie wnioskodawcy różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki oceny SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych. Dane na ten temat przedstawiono w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2*, w przypadku badania *PILLAR* nie wyróżniono takich danych osobno dla grupy uwzględnionej w raporcie wnioskodawcy.

W obu badaniach wyniki analiz były zbieżne z obliczeniami własnymi autorów raportu wnioskodawcy i wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym pod względem częstości występowania SVR12 dla większości podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym polimorfizmem NS3 Q80K. Jedynie w przypadku włókienia wątroby w stopniu 3. lub 4. w skali METAVIR w badaniu *QUEST-2* różnica między schematami leczenia była znamienna statystycznie w obliczeniach autorów badania, na korzyść symeprewiru, a obliczenia własne autorów raportu wnioskodawcy wskazywały na brak istotnej statystycznie różnicy.

**Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z SVR w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy wcześniej nieleczeni.**

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	S12PR24/48	Pbo12PR48	RB (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	
<i>PILLAR</i>	SVR12	Ogółem	62/77 (80,5%)#	51/77 (66,2%)#	<b>1,22 (1,00; 1,49)*</b>
<i>QUEST-1</i>			210/264 (80%)	65/130 (50%)	<b>1,59 (1,34; 1,93)*</b>
<i>QUEST-2</i>			209/257 (81%)	67/134 (50%)	<b>1,63 (1,38; 1,97)*</b>
<i>PILLAR</i>	SVR24	Ogółem	62/77 (80,5%)#	50/77 (64,9%)#	<b>1,24 (1,02; 1,53)*</b>
<i>QUEST-1</i>			205/247 (83%)	18/30 (60%)	<b>1,38 (1,09; 1,97)*</b>
<i>QUEST-2</i>			206/253 (81,4%)	28/61 (45,9%)	<b>1,77 (1,38; 2,41)*</b>
<i>PILLAR</i>	SVR72	Ogółem	60/77 (77,9%)	50/77 (64,9%)	1,20 (0,98; 1,49), NS!
<i>QUEST-1</i>	SVR12	HCV-1a	105/147 (71%)	36/74 (49%)	<b>1,47 (1,16; 1,93)*</b>
<i>QUEST-2</i>			86/107 (80%)	26/57 (46%)	<b>1,76 (1,35; 2,44)*</b>
<i>QUEST-1</i>	SVR12	HCV-1b	105/117 (90%)	29/56 (52%)	<b>1,73 (1,38; 2,31)*</b>
<i>QUEST-2</i>			123/150 (82%)	41/77 (53%)	<b>1,54 (1,26; 1,96)*</b>
<i>QUEST-1</i>	SVR12	Obecny polimorfizm NS3 Q80K (u chorych z HCV-1a)	31/60 (52%)	16/30 (53%)	0,97 (0,65; 1,51), NS*
<i>QUEST-2</i>			18/24 (75%)^	7/14 (50%)	1,50 (0,91; 2,89), NS*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	S12PR24/48	Pbo12PR48	RB (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	
QUEST-1	SVR12	Brak polimorfizmu NS3 Q80K (u chorych z HCV-1a)	73/86 (85%)	19/43 (44%)	<b>1,92 (1,41; 2,81)*</b>
QUEST-2			65/79 (82%)	17/40 (43%)	<b>1,94 (1,39; 2,92)*</b>
QUEST-1	SVR12	Genotyp IL28B: CC	72/77 (94%)	29/37 (78%)	<b>1,19 (1,03; 1,50)*</b>
QUEST-2			72/75 (96%)	34/42 (81%)	<b>1,19 (1,05; 1,44)*</b>
QUEST-1	SVR12	Genotyp IL28B: CT	114/150 (76%)	32/76 (42%)	<b>1,81 (1,40; 2,43)*</b>
QUEST-2			114/142 (80%)	29/71 (41%)	<b>1,97 (1,51; 2,69)*</b>
QUEST-1	SVR12	Genotyp IL28B: TT	24/37 (65%)	4/17 (24%)	<b>2,76 (1,29; 6,96)*</b>
QUEST-2			23/40 (58%)	4/21 (19%)	<b>3,02 (1,35; 7,73)*</b>
QUEST-1	SVR12	Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR: 0-2.	152/183 (83%)	54/90 (60%)	<b>1,38 (1,17; 1,69)*</b>
QUEST-2			165/195 (85%)	52/102 (51%)	<b>1,66 (1,38; 2,06)*</b>
QUEST-1	SVR12	Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR: 3-4.	54/77 (70%)	11/40 (28%)	<b>2,55 (1,59; 4,43)*</b>
QUEST-2			35/53 (66%)	15/32 (47%)	1,41 (0,96; 2,21), NS*

\*w analizach wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych; \*tylko 1 chory z HCV-1b miał polimorfizm NS3 Q80K (oraz 1 chory w grupie placebo) i osiągnął on SVR12; # w badaniu PILLAR, interwencję stanowiło: S12Pbo12PR24/48, natomiast komparator: Pbo24PR48;; !różnica między schematami leczenia była znamienna statystycznie w obliczeniach autorów badania.

## Jakość życia

W analizie wnioskodawcy, w ramach oceny jakości życia przedstawiono ocenę ciężkości objawów depresji z zastosowaniem kwestionariusza CES-D (ang. *The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*) i objawów zmęczenia według kwestionariusza FSS (ang. *Fatigue Severity Score*), a także produktywności i upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV, według kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for hepatitis C*). Ocenę ogólnej jakości życia wykonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D (*QUEST-1*, *QUEST-2*). W próbie *PILLAR* oceniano produktywność chorych, ale nie przedstawiono danych osobno dla grupy symeprewiru uwzględnionej w raporcie. Autorzy wszystkich badań dane przedstawiali w opisowy, bez szczegółowych danych liczbowych.

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* chorzy otrzymujący symeprewir w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (oba z peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną) uzyskiwali istotnie statystycznie lepszy wynik kwestionariusza FSS, co świadczy o mniejszym nasileniu objawów zmęczenia, odpowiednio  $p = 0,0008$  i  $p=0,0085$ . W obu próbach zaobserwowano podobne zmiany w ocenie tego punktu końcowego – wyjściowo średni wynik oceny objawów zmęczenia był zbliżony pomiędzy grupami i ulegał zwiększaniu w trakcie pierwszych 4 tygodni, następnie pozostawał zwiększony do 24. tygodnia terapii (wzrost wyniku w skali FSS sugeruje zwiększenie nasilenia objawów zmęczenia). W późniejszym czasie (między 36. a 48. tygodniem) w grupie symeprewiru średni wynik uległ poprawie do wartości wyjściowych i utrzymywał się na tym poziomie w trakcie okresu obserwacji, natomiast w grupie kontrolnej poprawę wyniku zaobserwowano dopiero w 60. tygodniu obserwacji.

Podobny trend, na korzyść grup symeprewiru w porównaniu z grupami placebo, zaobserwowano w ocenie produktywności w pracy,  $p = 0,0296$  w próbie *QUEST-1* i  $p=0,0082$  w próbie *QUEST-2*, a także w ocenie upośledzenia codziennej aktywności chorych z HCV według kwestionariusza WPAI, odpowiednio  $p=0,0097$  i  $p=0,0078$ . Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem odsetka dni absencji w pracy ( $p=0,7075$  w *QUEST-1*,  $p=0,1514$  w *QUEST-2*).

W obu grupach średni wynik kwestionariusza CES-D ulegał zwiększeniu w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia (wzrost wyniku w skali CES-D sugeruje zwiększenie nasilenia objawów depresji), po czym w grupie symeprewiru uległ zmniejszeniu do wartości wyjściowych między 36. a 48. tygodniem (i utrzymywał się w trakcie okresu obserwacji), natomiast w grupie kontrolnej utrzymał się na podobnym poziomie do 48. tygodnia obserwacji i dopiero w 60. tygodniu obserwacji uległ poprawie do wartości wyjściowych (*QUEST-1*, *QUEST-2*). W próbie *QUEST-2* w 60. tygodniu nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ciężkości objawów depresji w ocenie CES-D,  $p = 0,079$ . Według autorów badań, podobny trend odnotowano w przypadku wyniku kwestionariusza EQ-5D.

**Chorzy z HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii**❖ **Symeprewir + PR vs telaprewir + PR****Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12)**

Według obliczeń na podstawie badania *ATTAIN*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami symeprewiru i telaprewiru, w odniesieniu do częstości występowania SVR12 (SVR12 zdefiniowano jako uzyskanie niewykrywalnego HCV RNA <25 IU/ml na końcu aktualnego okresu leczenia i niewykrywalne lub wykrywalne HCV RNA <25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia).

Według wyników badania *ATTAIN*, w populacji ogólnej mITT, SVR12 stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu badanych grupach, 53,6% w grupie symeprewiru i 54,7% w grupie telaprewiru (różnica pomiędzy grupami: -1,1 p.p. [95% CI: -7,8%; 5,5%], ocena *non-inferiority*:  $p < 0,001$ ). W badaniu wykazano niemniejszą skuteczność terapii z symeprewirem od terapii z telaprewirem, dolna granica 95% CI była > -12%.

U chorych z brakiem polimorfizmu Q80K, SVR12 raportowano z podobną częstością w grupie symeprewiru i telaprewiru, 56,4% vs 56,3%. W podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K lub chorych z HCV o genotypie 1b odsetki chorych z SVR12 były podobne, i wyniosły odpowiednio 56,3% i 56,7%.

W podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi, brak lub odpowiedź częściowa na wcześniejszą terapię peg-IFN/RBV, wykazano niemniejszą skuteczność symeprewiru. W populacji mITT odsetek chorych z SVR12 w podgrupie z brakiem wcześniejszej odpowiedzi wyniósł 43,6% w ramieniu z symeprewirem i 46,2% w ramieniu telaprewiru (różnica pomiędzy grupami: -2,8 p.p. [95% CI: -11,3%; 5,8%]). W podgrupie chorych z częściową odpowiedzią odsetki SVR12 wyniosły odpowiednio 69,7% i 68,5% (różnica pomiędzy grupami: 1,5 p.p. [95% CI: -9,0%; 12,0%]).

**Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną; badanie *ATTAIN*.**

Populacja	S12PR48	T12PR48	Różnica (95% CI)	RB (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
mITT <sup>^</sup>	203/379 (53,6%)	210/384 (54,7%)	1,1 (-7,8; 5,5),	0,98 (0,86; 1,12); NS*
per-protocol	194/359 (54,0%)	203/362 (56,1%)	-1,5 (-8,3; 5,5),	0,96 (0,84; 1,10); NS*
Chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	102/234 (43,6%)	110/238 (46,2%)	2,8 (-11,3; 5,8)	0,94 (0,77; 1,15); NS*
Chorzy z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie	101/145 (69,7%)	100/146 (68,5%)	1,5 (-9,0; 12,0)	1,02 (0,87; 1,19); NS*
Mutacja Q80K			b.d.	0,92 (0,43; 2,03); NS*
Brak mutacji Q80K			b.d.	1,00 (0,88; 1,14); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny	66/164 (40,2%)	63/164 (38,4%)		1,05 (0,80; 1,37); NS*
▪mutacja Q80K	10/37 (27,0%)	7/27 (25,9%)		1,04 (0,47; 2,39); NS*
▪brak mutacji Q80K	54/124 (43,5%)	53/133 (39,8%)		1,09 (0,82; 1,46); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1b	137/215 (63,7%)	147/220 (66,8%)		0,95 (0,83; 1,09); NS*
▪mutacja Q80K			b.d.	0,33 (0,05; 2,90); NS*
▪brak mutacji Q80K			b.d.	0,96 (0,84; 1,11); NS*
Chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + Chorzy z HCV genotyp 1b			-0,5 (-8,0;7,0)	0,99 (0,87; 1,13); NS*
IL28B CC	9/15 (60,0%)	12/18 (66,7%)		0,90 (0,50; 1,53); NS*
IL28B CT	132/242 (54,5%)	131/230 (57,0%)		0,96 (0,81; 1,13); NS*
IL28B TT	50/104 (48,1%)	59/119 (49,6%)		0,97 (0,74; 1,27); NS*
METAVIR F0-F2	106/173 (61,3%)	110/184 (59,8%)		1,02 (0,87; 1,21); NS*
METAVIR F3-F4				0,99 (0,77; 1,28); NS*
Marskość wątroby	30/88 (34,1%)	29/75 (38,7%)		0,88 (0,59; 1,33); NS*
Brak marskości wątroby	173/291 (59,5%)	181/309 (58,6%)		1,01 (0,89; 1,16); NS*
Symeprewir (chorzy z HCV genotyp 1a/inny i brak mutacji Q80K + chorzy z HCV genotyp 1b) vs Telaprewir (pop. mITT)	191/339 (56,3%)	210/384 (54,7%)	-	1,03 (0,90; 1,17); NS*
Symeprewir vs Telaprewir (chorzy z włóknieniem $\geq 3$ w skali Scheuer <sup>†</sup> )				

\* w analizie wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> SVR12 nie uzyskano u 46,4% chorych z grupy symeprewiru i 45,3% chorych z grupy telaprewiru, przyczyny: wykrywalne HCV RNA na końcu leczenia (34,3% i 32,3%, odpowiednio w grupie symeprewiru i telaprewiru), niewykrywalne HCV RNA na końcu leczenia, ale stężenie HCV RNA  $\geq 25$  IU/ml w punkcie oceny SVR12 (odpowiednio [redacted] i [redacted]), niewykrywalne HCV RNA na końcu leczenia, ale brakujące dane dla HCV RNA w momencie oceny SVR12 (odpowiednio [redacted] i [redacted]);

W programie lekowym do trójkowej terapii z udziałem telaprewiru u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii włączani są pacjenci z włóknieniem wątroby  $\geq 2$  w skali Scheuera, jednak w badaniu podano wyniki w podgrupie o włóknieniu F3-F4 w skali METAVIR;

### Trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24)

W badaniu *ATTAIN* podano także odsetki chorych uzyskujących SVR24, którą oceniano 24 tygodnie po zakończeniu terapii.

Według obliczeń na podstawie badania *ATTAIN*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami symeprewiru i telaprewiru, w odniesieniu do częstości występowania SVR24.

### Jakość życia

W badaniu *ATTAIN* jakość życia oceniano za pomocą 5 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów na początku badania, w jego trakcie oraz na końcu okresu obserwacji, celem oceny zmian w nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D), zmniejszenia produktywności, upośledzenia codziennej czynności i zwiększenia absencji w pracy (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C), jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia (kwestionariusz Skindex 16).

Średnie wyniki punktacji uzyskane za pomocą kwestionariuszy FSS, CES-D, WPAI, Skindex 16 i EQ-5D sugerują, iż w obu badanych grupach zaobserwowano pogorszenie wyników oceny jakości życia w czasie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej (SMV/TPV + peg-IFN  $\alpha$ -2a i RBV), przy czym w grupie symeprewiru w porównaniu do telaprewiru odnotowano mniejsze pogorszenie jakości życia. Ogólnie średnie wyniki punktacji pozostawały stabilne od 16 do 48 tygodnia, a następnie po zakończeniu terapii (60. tydzień) powróciły do wartości zbliżonych do tych z początku badania.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania istotnego klinicznie pogorszenia wyników według kwestionariuszy FSS, CES-D, WPAI i EQ-5D.

Spośród chorych uzyskujących SVR12 istotnie statystycznie lepszy wynik w skali EQ-5D VAS odnotowano u chorych z grupy symeprewiru niż telaprewiru. Analiza dla pozostałych podgrup nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### Oporność na leczenie

Ocena oporności na leczenie polegała na analizie istotnych zmian w sekwencji wirusa wykrytych poprzez sekwencjonowanie regionu HCV NS3/4A. Oporność oceniano przede wszystkim u chorych z niepowodzeniem wirusologicznym, głównie nie uzyskujących SVR12. Analizowano tylko wyniki od chorych z dostępnymi danymi dotyczącymi wyników sekwencjonowania z początku badania i w późniejszym okresie.

U większości chorych z niepowodzeniem terapii, stwierdzono obecność mutacji w regionie NS3, a według obliczeń w grupie symeprewiru odsetek tych chorych był istotnie statystycznie większy niż w grupie telaprewiru (odpowiednio 95,9% vs 82,8%), RR=1,16 [95% CI: 1,07; 1,27]. Analiza wnioskodawcy pod względem genotypu HCV (1 a/inny niż 1b bądź 1b), a także obecności lub braku polimorfizmu Q80K, nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami symeprewiru a telaprewiru.

#### ❖ Symeprewir + PR vs PR

Według obliczeń na podstawie badania *ASPIRE* oraz *PROMISE*, dla większości analizowanych podgrup wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących terapię opartą na symeprewirze wobec terapii standardowej, w odniesieniu do częstości występowania SVR12 oraz SVR24. Jedynie w podgrupie pacjentów z obecnym polimorfizmem NS3 Q80K różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

**Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia**

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	S12Pbo36PR48 / S12PR24/48*	PboPR48 / Pbo12PR48 **	RB (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	
ASPIRE	SVR12^^	Ogółem	44/66 (66,7%)	15/66 (22,7%)	<b>2,93 (1,87; 4,79)</b>
PROMISE			206/260 (79,2%)	48/133 (36,1%)	<b>2,20 (1,74; 2,78)^</b>
ASPIRE	SVR24	Ogółem	44/66 (66,7%)	15/66 (22,7%)	<b>2,93 (1,87; 4,79)</b>
PROMISE			199/254 (78,3%)	20/64 (31,3%)	<b>2,51 (1,79; 3,71)</b>
ASPIRE	SVR12	Chorzy z HCV-1, bez polimorfizmu NS3 Q80K (w grupie symeprewiru)\$	39/59 (66,1%)^	15/66 (22,7%)	<b>2,91 (1,80; 4,70)^</b>
PROMISE			190/228 (83,3%)^	48/133 (36,1%)	<b>2,31 (1,83; 2,92)^</b>
PROMISE	SVR12	Podtyp HCV-1: 1a/inny	78/111 (70,3%)	15/54 (27,8%)	<b>2,53 (1,68; 4,04)</b>
		Podtyp HCV-1: 1b	128/149 (85,9%)	34/79 (43,0%)	<b>2,00 (1,57; 2,64)</b>
		Polimorfizm Q80K (chorzy z HCV-1a): obecny	14/30 (46,7%)	6/20 (30,0%)	1,56 (0,76; 3,46), NS^
		Polimorfizm Q80K (chorzy z HCV-1a): brak	62/79 (78,5%)	9/34 (26,5%)	<b>2,96 (1,79; 5,43)</b>
		Genotyp IL28B: TT	20/31 (64,5%)	3/16 (18,8%)	<b>3,44 (1,41; 10,03)</b>
		Genotyp IL28B: CT	131/167 (78,4%)	28/83 (33,7%)	<b>2,33 (1,74; 3,23)</b>
		Genotyp IL28B: CC	55/62 (88,7%)	18/34 (52,9%)	<b>1,68 (1,26; 2,44)</b>
		Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR: 0-2.	137/167 (82,0%)	40/98 (40,8%)	<b>2,01 (1,60; 2,62)^</b>
		Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR: 3-4.	61/83 (73,5%)	8/34 (23,5%)	<b>3,12 (1,80; 5,98)</b>
ASPIRE	SVR24	Odpowiedź na wcześniejsze leczenie: brak	9/17 (52,9%)	3/16 (18,8%)	<b>2,82 (1,04; 8,60)</b>
		Odpowiedź na wcześniejsze leczenie: częściowa:	15/23 (65,2%)	2/23 (8,7%)	<b>7,50 (2,30; 27,65)</b>
		Odpowiedź na wcześniejsze leczenie: nawrót wirerii	20/26# (76,9%)	10/27 (37,0%)	<b>2,08 (1,27; 3,68)</b>

\* w badaniu ASPIRE interwencja to S12Pbo36PR48, natomiast w badaniu PROMISE interwencja to S12PR24/48

\*\* w badaniu ASPIRE komparator to PboPR48, natomiast w badaniu PROMISE komparator to Pbo12PR48

\$ podgrupa wyróżniona na potrzeby porównania pośredniego symeprewiru z telaprewirem; w analizie wnioskodawcy, dla badania ASPIRE w ramieniu S12PR48 wskazano wartość 39/58 (67,2%), przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 39/59 (66,1%), natomiast dla badania PROMISE w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość 191/229 (83,4%), natomiast wydaje się, że prawidłowa wartość to 190/228 (83,3%).

^ obliczenia Agencji, parametr RR obliczono przy użyciu programu Review Manager 5.1;

^^ w odniesieniu do badania ASPIRE (Zeuzem 2014) w analizie wnioskodawcy założono, że wyniki uzyskane dla SVR12 są identyczne jak dla SVR24, natomiast autorzy publikacji źródłowej nie wskazali wyniku uzyskanego dla SVR12, a jedynie napisali iż odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 był bardzo podobny do odsetka pacjentów uzyskujących SVR24.

#w analizie wnioskodawcy wskazano błędną wartość 20/36 (według publikacji źródłowej powinno być 20/26)

## Jakość życia

Jakość życia chorych w trakcie terapii oceniano zarówno w badaniu PROMISE jak i ASPIRE, jednakże tylko w próbie PROMISE przedstawiono dane dotyczące schematu terapii trzylekowej z zastosowaniem symeprewiru zgodnie z zaleceniami ChPL Olysio 2014.

W badaniu PROMISE, dane liczbowe zaprezentowano na wykresie i nie było możliwe ich odczytanie. Autorzy próby wnioskowali o istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) mniejszym nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS), a także mniejszym ograniczeniu produktywności w pracy i codziennej aktywności (kwestionariusz WPAI) z powodu zakażenia HCV u pacjentów otrzymujących symeprewir w grupie S12PR24/48 w porównaniu do chorych z grupy PboPR48 w trakcie całego okresu badania, natomiast nie odnotowano takiego trendu w przypadku oceny liczby dni absencji w pracy (kwestionariusz WPAI),  $p = 0,701$ . Zaznaczono przy tym, że w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia w obu grupach obserwowano zwiększenie nasilenia zmęczenia i wpływu choroby na aktywność pacjentów. Jednak w grupie pacjentów otrzymujących symeprewir stan ten uległ poprawie po 24. tygodniu (większość chorych mogła zakończyć terapię na 24. tygodniu ze względu na spełnienie kryteriów RTG), podczas gdy w grupie kontrolnej wynik pozostał zwiększony do 48. tygodnia.

Autorzy badania ASPIRE wskazali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniego wyniku kwestionariusza FSS w trakcie całego okresu obserwacji (72 tygodnie). Przy czym należy zauważyć, iż w badaniu analizowano 6 schematów leczenia z zastosowaniem symeprewiru, a tylko 1 ze schematów odpowiadał zaleceniom zawartym w ChPL Olysio 2014.

**Chorzy z HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia**❖ **Symeprewir + PR****Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12)**

Trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zakończeniu terapii (SVR12) stanowiła główny punkt końcowy w badaniu *RESTORE*. Zdefiniowana została jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

W populacji ogólnej badania *RESTORE* częstość występowania SVR12 wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych odsetek chorych z SVR12 był większy niż w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych, odpowiednio 82,9% vs 56,9%. Według autorów badania, wszyscy pacjenci, którzy uzyskali SVR12, uzyskali także SVR24.

**Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z SVR12/SVR24; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną; pacjenci po niepowodzeniu leczenia peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną lub chorzy wcześniej nieleczeni; badanie *RESTORE*.**

Rodzaj analizy	Wcześniej nieleczeni n/N (%)	Wcześniej leczeni n/N (%)				Łącznie n/N (%)
		z nawrotem wirerii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi	ogółem	
<b>SVR12</b>						
populacja ITT	29/35; 82,9% (95% CI: 70,4%; 95,3%)	19/22; 86,4% (95% CI: 72,0%; 100,0%)	6/10; 60,0% (95% CI: 29,6%; 90,4%)	16/40; 40,0% (95% CI: 24,8%; 55,2%)	41/72 (56,9%)*	70/107; 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%)
<b>SVR12 w wybranych podgrupach</b>						
chorzy ze stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml (wykrywalnym lub niewykrywalnym) w 4. tyg.						
HCV-4 podtyp a	10/12 (83,3%)	10/11 (90,9%)	2/3 (66,7%)	9/19 (47,4%)	21/33 (63,6%)*	31/45 (68,9%)
HCV-4 podtyp d	7/8 (87,5%)	3/4 (75,0%)	1/3 (33,3%)	2/10 (20,0%)	6/17 (35,3%)*	13/25 (52,0%)
HCV-4 inny podtyp	11/14 (78,6%)	6/7 (85,7%)	3/4 (75,0%)	5/11 (45,5%)	14/22 (63,6%)*	25/36 (69,4%)
IL28B CC	7/7 (100%)	1/1 (100%)	nd.^	nd.^	1/1 (100%)	8/8 (100%)
IL28B CT	14/17 (82,4%)#	14/17 (82,4%)	3/5 (60,0%)	9/22 (40,9%)	26/44 (59,1%)*	40/61 (65,6%)
IL28B TT	8/10 (80,0%)	4/4 (100%)	3/5 (60,0%)	7/18 (38,9%)	14/27 (51,9%)*	22/37 (59,5%)
IL28B CT lub TT	16/20 (81,5%)**	18/21 (85,7%)*	6/10 (60%)*	16/40 (40,0%)*	40/71 (56,3%)*	62/98 (63,3%)*
METAVIR F0-F2	22/26 (84,6%)	10/11 (90,9%)	5/5 (100%)	8/17 (47,1%)	23/33 (69,7%)*	45/59 (76,3%)
METAVIR F3	6/7 (85,7%)	2/2 (100%)	nd.^	2/6 (33,3%)	4/8 (50,0%)*	10/15 (66,7%)
METAVIR F4	1/2 (50,0%)	7/9 (77,8%)	1/5 (20,0%)	5/14 (35,7%)	13/28 (46,4%)*	14/30 (46,7%)
METAVIR F3-F4	7/9 (77,8%)*	9/11 (81,8%)*	1/5 (20,0%)	7/20 (35,0%)*	17/36 (47,2%)*	24/45 (53,3%)

\* w analizie wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych;\*\* obliczenia analityków Agencji na podstawie dostępnych danych ^ u żadnego chorego z częściową lub zerową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie nie stwierdzono IL28B CC; ^^ u żadnego chorego z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie nie stwierdzono stopnia zaawansowania choroby METAVIR F3; # w analizie wnioskodawcy wskazano błędną wartość dla podgrupy IL28B TT tj. 8/10.

**Chorzy z koinfekcją HIV**

Głównym punktem końcowym badania *Dieterich 2014* była ocena częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – niewykrywalnego (< 25 IU/ml) stężenia RNA HCV na końcu terapii i wykrywalnego lub niewykrywalnego (< 25 IU/ml) 12 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR12).

W populacji ogółem badania *Dieterich 2014* częstość występowania SVR12 wynosiła 73,6%, a częstość występowania SVR24 była zbliżona i wyniosła 72,6%. Odpowiedź SVR występowała nieco częściej u chorych dotychczas nieleczonych (79,2%) w porównaniu z pacjentami z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii (SVR12: 67,9% oraz SVR24: 66%).

**Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z SVR; symeprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną; chorzy z HCV-1 i koinfekcją HIV-1, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu leczenia; badanie Dieterich 2014.**

Rodzaj analizy	Wcześniej nieleczeni n/N (%)	Wcześniej leczeni n/N (%)				Łącznie n/N (%)
		z nawrotem wirerii	z częściową odpowiedzią	z brakiem odpowiedzi	ogółem	
<b>SVR</b>						
SVR 12, populacja ITT	42/53 (79,2%)	13/15 (86,7%)	7/10 (70,0%)	16/28 (57,1%)	36/53 (67,9%)*	78/106 (73,6%)
SVR 24, populacja ITT	42/53 (79,2%)	13/15 (86,7%)	7/10 (70,0%)	15/28 (53,6%)	35/53 (66,0%)*	77/106 (72,6%)
<b>SVR12 w wybranych podgrupach</b>						
Genotyp HCV-1 1a/1d	33/43 (76,7%)	10/12 (83,3%)	6/9 (66,7%)	13/24 (54,2%)	29/45 (64,4%)*	62/88 (70,5%)
Genotyp HCV-1 1b	9/10 (90,0%)	3/3 (100,0%)	1/1 (100,0%)	3/4 (75,0%)	7/8 (87,5%)*	16/18 (88,9%)
Genotyp HCV-1 1a/1d i wyjściowy polimorfizm NS3 Q80K	12/14 (85,7%)	1/3 (33,3%)	1/1 (100,0%)	6/12 (50,0%)	8/16 (50,0%)*	20/30 (66,7%)
Genotyp HCV-1 1a/1d i brak polimorfizmu NS3 Q80K	21/29 (72,4%)	9/9 (100,0%)	5/8 (62,5%)	7/12 (58,3%)	21/29 (72,4%)*	42/58 (72,4%)
Genotyp HCV-1a bez polimorfizmu Q80K + genotyp HCV-1b	30/39 (76,9%)*	12/12 (100,0%)*	6/9 (66,7%)*	10/16 (62,5%)*	28/37 (75,7%)*	58/76 (76,3%)*
Genotyp IL28B: CC	15/15 (100,0%)	7/7 (100,0%)	1/1 (100,0%)	4/5 (80,0%)	12/13 (92,3%)*	27/28 (96,4%)
Genotyp IL28B: CT#	19/27 (70,4%)	6/6 (100,0%)	5/7 (71,4%)	10/19 (52,6%)	21/32 (65,6%)**	40/59 (67,8%)
Genotyp IL28B: TT	8/10 (80,0%)	0/2 (0%)	1/2 (50,0%)	2/4 (50,0%)	3/8 (37,5%)*	11/18 (61,1%)
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR : 0-2.	24/27 (88,9%)	7/9 (77,8%)	1/2 (50,0%)	4/7 (57,1%)	12/17 (70,6%)*	36/45 (80,0%)
Stopień włóknienia wątroby w skali METAVIR : 3-4.	4/7 (57,1%)	2/2 (100,0%)	2/3 (66,7%)	6/10 (60,0%)	10/15 (66,7%)*	14/22 (63,6%)

\* w analizie wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\* obliczenia Agencji;

# w analizie wnioskodawcy podano błędne wartości dla odsetka pacjentów z SVR12 w podgrupie z genotypem IL28B CT (wcześniej nieleczeni: 40/59 (67,8%), wcześniej leczeni z nawrotem wirerii: 19/27 (70,4%); wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią: 6/6 (100,0%) oraz wcześniej leczeni z brakiem odpowiedzi 5/7 (71,4%).

### 3.3.2.2. Porównania pośrednie

#### ❖ Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR u chorych z genotypem 1 HCV

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w przypadku zastosowania rozpatrywanych interwencji – chorzy wcześniej nieleczeni z genotypem 1 HCV**




Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w przypadku zastosowania rozpatrywanych interwencji – choroby wcześniej leczeni z genotypem 1 HCV

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

❖ **Symeprewir + PR vs PR, genotyp 4 HCV, skorygowane porównanie pośrednie**

Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu *RESTORE* nie było możliwe stworzenie klasycznej sieci metaanalizy sieciowej. W publikacji *Amaris MAIC 2014* dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny wykonano jednak porównanie symeprewiru w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną (dane z badania *RESTORE*) z terapią dwulekową (peg-IFN  $\alpha$ -2a i RBV) u chorych z HCV o genotypie 4, wykorzystując metodę MAIC (*Matching-adjusted indirect comparison analysis*).

Ze względu na brak dostępu do danych poszczególnych pacjentów w badaniu *RESTORE* i możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń w raporcie wnioskodawcy przedstawiono oryginalne wyniki analizy MAIC, uznając je jako najlepsze dostępne dane umożliwiające porównawczą analizę symeprewiru z PR wśród pacjentów z genotypem 4 HCV.

Badanie kontrolne	Badanie <i>RESTORE</i>		Badanie kontrolne		OR (95% CI)	Ocena istotności
	N	SVR <sup>^</sup>	N	SVR <sup>^</sup>		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	NS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	NS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	NS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	NS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	IS

[Redacted]

W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż jako ograniczenia analizy MAIC należy podkreślić brak danych dotyczących niektórych wyjściowych charakterystyk w badaniach kontrolnych. Brak możliwości pełnego dopasowania wszystkich charakterystyk wyjściowych o istotnym wpływie na SVR pomiędzy badaniem RESTORE a badaniami kontrolnymi, zmniejsza dopasowanie porównywanych populacji, a w konsekwencji może zaburzać uzyskane w analizie MAIC wyniki i dalsze wnioskowanie o różnicach między terapią trójlekową z udziałem symeprewiru a terapią dwulekową u chorych z HCV-4.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W związku z dużą objętością przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej zdecydowano się na przedstawienie wybranych wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych.

#### 3.3.3.1. Porównania bezpośrednie

##### HCV-1, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

##### ❖ Zdarzenia niepożądane ogółem

##### **Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR**

Na podstawie badania *ATTAIN*, w całym okresie terapii (48 tyg.), zdarzenia niepożądane ogółem występowały u prawie wszystkich chorych. Odnotowano je u 94,7% pacjentów z grupy symeprewiru oraz u 98,4% chorych z grupy telaprewiru. Oszacowane ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, RR=0,96 [95%CI: 0,93;0,99].

##### **Porównanie symeprewir + PR vs PR**

Na podstawie badania *PROMISE*, w 48 tyg. okresie leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 97,3% oraz 94,0% chorych odpowiednio w grupach symeprewiru oraz w terapii standardowej 2-lekowej (według obliczeń różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

Ponadto autorzy badań *ASPIRE* i *PROMISE*, przedstawili dane na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u > 25% chorych otrzymujących symeprewir - wymieniono zmęczenie, ból głowy oraz objawy grypopodobne. Wyniki badań sugerują, iż częściej w grupie pacjentów stosujących terapię z symeprewirem w porównaniu do terapii 2-lekowej występowały objawy grypopochodne (istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano jedynie w badaniu *PROMISE* - według obliczeń, wynik dla 48 tyg. okresu leczenia RR=1,48 [95% CI: 1,02; 2,18]). Natomiast zmęczenie, występowało rzadziej w trakcie terapii z zastosowaniem symeprewiru w porównaniu do terapii 2-lekowej (istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano jedynie w badaniu *PROMISE* - wynik dla 48 tyg. okresu leczenia: RR=0,74 [95% CI: 0,57; 0,97]). Dodatkowo, w badaniu *ASPIRE* jako zdarzenie niepożądane najczęściej występujące w grupie osób przyjmującej symeprewir (>25% pacjentów) wymieniono świąd oraz neutropenię (30,3% vs 16,7% oraz 27,3 % vs 16,7%).

##### ❖ Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

##### **Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR**

W badaniu *ATTAIN* raportowano dane dotyczące liczby i odsetka chorych ze zdarzeniami niepożdanymi 3. lub 4. stopnia, które odnotowano u >1 chorego w którejkolwiek z grup w trakcie terapii.

Wyniki sugerują, iż częściej w grupie otrzymującej terapię z symeprewirem niż w grupie leczonej schematem z telaprewirem, występowały następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia: neutropenia; trombocytopenia (tylko dla całego okresu terapii); konieczność wykonania dodatkowych badań ogółem oraz z powodu: zwiększonej liczby PLT (tylko dla całego okresu terapii); zmniejszonej liczby neutrofilów (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. terapii RR=9,12 [95%CI: 1,51; 55,54]), zwiększonej aktywności ALT (istotna statystycznie różnica dla całego okresu terapii RR=11,14 [95%CI: 1,09; 114,48]), zwiększonej aktywności AST oraz GGTP, a także wydłużonego czasu protrombinowego; ból mięśni (tylko dla całego okresu terapii), wysypka, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. terapii RR= 3,38 [95%CI: 1,01;11,32]); hiperbilirubinemia; gorączka; zmniejszenie apetytu; zaburzenia układu nerwowego ogółem; zaburzenia psychiatryczne ogółem; depresja.

Wyniki sugerują, iż rzadziej w grupie otrzymującej terapię z symeprewirem niż w grupie leczonej schematem z telaprewirem, występowały następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia; zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem; niedokrwistość (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. oraz dla całego okresu terapii odpowiednio RR=0,21 [95%CI: 0,08; 0,53] oraz RR=0,23 [95%CI: 0,10; 0,52]); konieczność wykonania dodatkowych badań z powodu zwiększonego

stężenia bilirubiny, zwiększonej aktywności lipazy oraz zwiększonej liczby PLT (tylko dla 12 tyg.); ból mięśni (tylko w 12 tyg. terapii); zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. oraz dla całego okresu terapii odpowiednio RR=0,34 [95%CI: 0,13; 0,88] oraz RR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,97]); dreszcze; zmęczenie (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. oraz dla całego okresu terapii odpowiednio RR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,40] oraz RR=0,08 [95% CI: 0,01; 0,50]); zaburzenia odżywiania i metabolizmu: ogółem, hiperglikemia, podwyższona aktywność amylazy; zaburzenia układu pokarmowego: ogółem, świąd odbytu, ból w okolicy odbytu; ból głowy; zakażenia i zarażenia; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (istotna statystycznie różnica całego okresu terapii RR= 0,25 [95%CI: 0,08; 0,83]); ból stawów; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (istotna statystycznie różnica dla 12 tyg. oraz dla całego okresu terapii odpowiednio RR=0,20 [95% CI: 0,05; 0,82] oraz RR=0,28 [95% CI: 0,08; 0,91]); świąd (istotna statystycznie różnica dla całego okresu terapii RR=0,09 [95% CI: 0,01; 0,94]); uogólniona wysypka; zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem.

### Porównanie symeprewir + PR vs PR

W badaniu *ASPIRE* zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia wystąpiły u 36,4% vs 25,8 % chorych odpowiednio w grupie symeprewiru i kontrolnej, natomiast w badaniu *PROMISE* było to odpowiednio 27,7% vs 30,1% pacjentów, dla całego okresu terapii (według obliczeń, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

❖ Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią

### Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR

W poniższej tabeli przedstawiono dane na podstawie badania *ATTAIN*, dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych uznanych za prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią (symeprewirem lub telaprewirem). Autorzy badania podali dane dla takich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek z grup w całym okresie leczenia oraz dla pierwszych 12 tygodni terapii.

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem wystąpiły u prawie wszystkich chorych – 92,3% pacjentów leczonych symeprewirem i 97,4% chorych otrzymujących telaprewir w całym okresie terapii (oba w skojarzeniu PegIFN i RBV). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, RR=0,95 [95%CI: 0,91;0,98]. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z przyjmowaniem symeprewiru/telaprewiru raportowano ze znamienne mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru - 69,7% vs 85,9% (RR=0,81 [95% CI: 0,75; 0,87], w tym u 6,9% vs 15,6% chorych takie zdarzenie niepożądane miało nasilenie 3. lub 4. stopnia (RR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,68]), a u 1,1% vs 6,5% zostały uznane za poważne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem [redacted].

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaną terapią; symeprewir vs telaprewir (oba w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$ -2a i rybawiryną); pacjenci po niepowodzeniu leczenia PegIFN i RBV.

Punkt końcowy	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR [95% CI]
	n (%)	n (%)	
<b>Pierwsze 12 tygodni (SMV/TPV + PR)</b>			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią	[redacted]	[redacted]	<b>0,92 [0,88; 0,96]</b>
Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z SMV/TPV	261 (68,9%)	330 (85,9%)	<b>0,80 [0,74; 0,87]</b>

Punkt końcowy		S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR [95% CI]
		n (%)	n (%)	
Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. prawdopodobnie związane z SMV/TPV				0,43 [0,28; 0,67]
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z SMV/TPV				0,18 [0,06; 0,48]
<b>Cały okres terapii</b>				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią				
Zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z SMV/TPV				
Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. prawdopodobnie związane z SMV/TPV				
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z SMV/TPV				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem			
	Świąd			
	Wysypka			
	Suchość skóry			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem			
	Zmęczenie			
	Astenia			
Zaburzenia układu pokarmowego	Ogółem			
	Nudności			
	Biegunka			
	Wymioty			
	Dyskomfort w okolicy odbytu			
	Świąd odbytu			
	Hemoroidy			
Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem			
	Ból głowy			
	Zaburzenia odczuwania smaku			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Ogółem			
	Niedokrwistość			
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu	Ogółem			
	Zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem			
	Duszności			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia psychiatryczne				
Konieczność wykonania dodatkowych badań				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				

❖ **Poważne zdarzenia niepożądane****Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR**

Autorzy badania *ATTAIN* przedstawili dane o odnotowanych poważnych zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły u > 1 pacjenta.

W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano wyników na niekorzyść symeprewiru, które byłyby istotne statystycznie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie otrzymującej telaprewir występowały następujące poważne zdarzenia niepożądane:

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem ( [redacted] ) oraz dla całego okresu terapii: 5,8% vs 14,1%, RR=0,41 [95%CI: 0,26;0,66],
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem (wynik dla 12 tyg. okresu leczenia: 0,5% vs 5,2%, RR=0,10 [95%CI: 0,03; 0,39] oraz dla całego okresu terapii: 1,6% vs 5,5%, RR=0,29 [95%CI: 0,12; 0,69], a także w postaci niedokrwistości [redacted] RR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,49] oraz dla całego okresu terapii: [redacted] RR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,49].

Ponadto nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie otrzymującej telaprewir występowały następujące poważne zdarzenia niepożądane: [redacted] zakażenia i zarażenia, neutropenia, zaburzenia układu nerwowego [redacted]

zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiatryczne oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Natomiast nieistotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie otrzymującej telaprewir występowały następujące poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu pokarmowego oraz zaburzenia układu nerwowego

### Porównanie symeprewir + PR vs PR

W próbie *ASPIRE* poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej: 10,6% vs 6,1% pacjentów, przy czym różnica między grupami była nieistotna statystycznie. Natomiast w badaniu *PROMISE* poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej: 5,4% vs 7,5%, przy czym różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

#### ❖ Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu

### Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR

Autorzy badania *ATTAIN* wyróżnili zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (tj. wzrost stężenia bilirubiny) oraz zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym.

Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (wzrost stężenia bilirubiny) występowały częściej w grupie symeprewiru niż telaprewiru w 12 tyg. terapii (7,9% vs 7,3%),

Spośród zdarzeń niepożądanych istotnych klinicznie, istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie przyjmującej telaprewir występowały:

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu/zdarzenia niepożądane istotne klinicznie

Punkt końcowy	Pierwsze 12 tyg. terapii			Cały okres terapii		
	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR [95% CI]	S12PR48, N = 379	T12PR48, N = 384	RR [95% CI]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Wzrost stężenia bilirubiny <sup>^</sup> (zdarzenie niepożądane o specjalnym znaczeniu)	30 (7,9%)	28 (7,3%)	1,09 [0,66; 1,77]			
Zdarzenia niepożądane o klinicznym znaczeniu						
Wysypka (jakiegokolwiek typu) <sup>^^</sup>	81 (21,4%)	119 (31,0%)	<b>0,69 [0,54; 0,88]</b>			
Świąd <sup>^</sup>	122 (32,2%)	170 (44,3%)	<b>0,73 [0,60; 0,87]</b>			
Reakcje nadwrażliwości na światło <sup>†</sup>	8 (2,1%)	1 (0,3%)	<b>8,11 [1,33; 49,82]</b>			
Neutropenia <sup>^^</sup>	69 (18,2%)	52 (13,5%)	1,34 [0,97; 1,87]			
Niedokrwistość <sup>^^</sup>	51 (13,5%)	144 (37,5%)	<b>0,36 [0,27; 0,48]</b>			
Duszności <sup>‡</sup>	27 (7,1%)	36 (9,4%)	0,76 [0,47; 1,22]			

<sup>^</sup> żaden przypadek nie był poważny, większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem; <sup>^^</sup> większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem; <sup>†</sup> wszystkie przypadki o nasileniu 1. lub 2. stopnia; żaden przypadek nie był poważny i nie prowadził do zakończenia stosowania SMV/TPV; <sup>‡</sup> większość uznana za prawdopodobnie związane z leczeniem RBV;

### Porównanie symeprewir + PR vs PR

W badaniach *PROMISE* i *ASPIRE* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych istotnych klinicznie. Dodatkowo autorzy próby *PROMISE* wyróżnili dane dla wymienionych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia (w badaniu *ASPIRE* nie wyróżniono takich danych dla grupy uwzględnionej w raporcie).

Najczęściej raportowano świąd u 30,3% chorych w grupie symeprewiru i u 16,7% pacjentów w grupie kontrolnej badania *ASPIRE* oraz u ok. 28% chorych w obu grupach badania *PROMISE*. W badaniu *PROMISE* w grupie symeprewiru obserwowano pojedyncze przypadki (0,4%) wysypki i nadwrażliwości na światło 3. stopnia (drugie uznano za poważne zdarzenie niepożądane i możliwie związane ze stosowaniem tego leku) w porównaniu do braku tych zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła odpowiednio u 1,2% i 2,3% chorych.

Wyniki badań *PROMISE* i *ASPIRE* sugerują, iż częściej w grupie pacjentów otrzymujących terapię 3-lekową z zastosowaniem symeprewiru niż w grupie chorych stosujących terapię 2-lekową występowały istotne klinicznie zdarzenia niepożądane takie jak wysypka, świąd, niedokrwistość (tylko badanie *PROMISE* 12 tyg. terapii), neutropenia (tylko badanie *ASPIRE* 12 tyg. terapii) oraz nadwrażliwość na światło, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

#### ❖ Zgony

##### **Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR**

W trakcie badania *ATTAIN* odnotowano 4 zgony, wszystkie w grupie telaprewiru. Jeden chory zmarł w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia (terapia 3-lekowa), 2 zmarło w okresie terapii 2-lekowej i jeden chory zmarł po zakończeniu leczenia w trakcie okresu obserwacji. U 3 chorych do zgonu doprowadziły: sepsa, szok septyczny i nowotwór złośliwy wątroby. Tylko szok septyczny uznano za zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem. Czwarty chory zmarł z powodu przerzutów do kręgosłupa w przebiegu nowotworu płuc - zgon ten został uznany za niezwiązany z leczeniem.

##### **Porównanie symeprewir + PR vs PR**

W badaniu *ASPIRE* odnotowano jeden zgon uczestnika, który miał miejsce w grupie symeprewiru. Natomiast w badaniu *PROMISE* odnotowano dwa zgony uczestników – po jednym w każdej z badanych grup.

### **HCV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni**

##### **Porównanie symeprewir + PR vs PR**

#### ❖ Zdarzenia niepożądane

Na podstawie wyników badań *PILLAR*, *QUEST-1* oraz *QUEST-2*, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u prawie wszystkich chorych (u około 98-99%) i w przypadku wszystkich badań różnice w częstości ich występowania pomiędzy grupami symeprewiru a grupami kontrolnymi (terapia 2-lekowa) nie były istotne statystycznie.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wymieniono również najczęstsze zdarzenia niepożądane, czyli takie, które wystąpiły u > 25% pacjentów (w okresie pierwszych 12 tyg. oraz w całym okresie leczenia tj. 48 tyg., w badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2*) oraz u > 10% pacjentów (łącznie w 4 wyróżnionych grupach z symeprewirem w całym okresie leczenia, w badaniu *PILLAR*). Badanymi punktami końcowymi były: zmęczenie, ból głowy, gorączka oraz objawy grypopodobne. We wszystkich próbach do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie i ból głowy, które występowały odpowiednio 35-48,1% i 33-51,9% chorych. W próbach *PILLAR* i *QUEST-2* najczęstszymi zdarzeniami niepożądanych były również gorączka raportowana u 16,9% do 40% pacjentów oraz objawy grypopodobne obserwowane u 23,4-37,7% leczonych. W żadnym z tych punktów końcowych nie odnotowano wyniku istotnego statystycznie.

Dla pozostałych najczęstszych zdarzeń niepożądanych (z badania *PILLAR*: > 10% pacjentów), tj. astenia, drażliwość, suchość skóry, łysienie, nudności, biegunka, bezsenność, depresja, ból mięśni, ból stawów, kaszel, duszności, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, konieczność wykonania badań diagnostycznych, zaburzenia łaknienia, czy zaburzenia oka, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### ❖ Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia była zbliżona pomiędzy grupami badań *PILLAR* i *QUEST-2* (33-36,4%). W próbie *QUEST-1* odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia w grupie symeprewiru w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 28% vs 38%, RR = 0,73 [95% CI: 0,55; 0,98].

❖ Poważne zdarzenia niepożądane

W próbach *QUEST-1* i *QUEST-2* odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był niewielki i nie różnił się pomiędzy grupami – wynosił 4-6% w grupie przyjmującej symeprewir oraz 6-7% w grupie kontrolnej. Również w próbie *PILLAR* odnaleziono informację, że poważne zdarzenia niepożądane występowały u 4 pacjentów (5,2%) w grupie symeprewiru vs 10 pacjentów (13,0%) w grupie kontrolnej (natomiast należy zauważyć, że w analizie wnioskodawcy podano błędną informację, iż w badaniu tym nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych).

❖ Zdarzenia niepożądane istotne klinicznie

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* wyróżniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych istotnych z klinicznego punktu widzenia. W badaniu *PILLAR* większość zdarzeń niepożądanych tego typu przedstawiono jako najczęstsze zdarzenia niepożądane. W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące częstości występowania istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. lub 4. stopnia ciężkości. Przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych: wysypka, świąd, niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, neutropenia, hiperbilirubinemia, nadwrażliwość na światło, czy przerwanie stosowania  $\geq 1$  leku z powodu istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie kontrolnej występowały:

- wysypka, badanie *QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, RR=2,12 [95%CI: 1,28; 3,59],
- świąd, badanie *QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: 1,82 [95%CI: 1,13; 3,00] oraz RR=1,50 [95%CI: 1,03; 2,22],
- hiperbilirubinemia, badanie *QUEST-2*, 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: RR=4,00 [95%CI: 1,32; 12,39] oraz RR=4,17 [95%CI: 1,38; 12,89].

Ponadto na podstawie wyników badań można stwierdzić, iż nieistotnie statystycznie częściej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej występowały następujące istotne klinicznie zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: wysypka, świąd oraz hiperbilirubinemia. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej występowały następujące istotne klinicznie zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: zmniejszenie stężenia hemoglobiny. W odniesieniu do częstości występowania niedokrwistości, to w 2 badaniach *PILLAR* oraz *QUEST-1* występowała ona rzadziej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej natomiast w badaniu *QUEST-2* występowała częściej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej, przy czym w obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Również w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w całym okresie terapii, w badaniu *QUEST-1* większy odsetek pacjentów raportowano w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu *QUEST-2* odsetek ten był mniejszy w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej (w obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

❖ Zgon

W trakcie badań *PILLAR* i *QUEST-1* nie odnotowano żadnego zgonu uczestnika w którejkolwiek grupie. W badaniu *QUEST-2* stwierdzono 2 zgony w grupie z symeprewirem (żaden nie został uznany za związany ze stosowaną terapią) w porównaniu do braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej.

**Chorzy z HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia**
❖ Zdarzenia niepożądane ogółem

Według badania *RESTORE*, do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (występujących u > 25% pacjentów) obserwowanych w trakcie leczenia symeprewirem w skojarzeniu z PegINF i RBV należały: choroby grypopodobne (45,8%), astenia (42,1%) oraz zmęczenie (34,6%).

W całym okresie leczenia zdarzeniami niepożądanymi występującymi u > 25% chorych były dodatkowo:

Podczas całego okresu leczenia zdarzenia niepożądane

❖ Zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem

W badaniu *RESTORE* podano także informacje na temat częstości zdarzeń niepożądanych uznanych za co najmniej prawdopodobnie związane z podawaniem symeprewiru. Ogółem odnotowano je . Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych uznanych przez badaczy za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem symeprewiru należały:

#### ❖ Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane w trakcie terapii trójlekowej obserwowano u 4,7% chorych.

#### ❖ Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu/klinicznym znaczeniu

Wzrost stężenia bilirubiny 2. stopnia odnotowano W trakcie terapii trójlekowej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o klinicznym znaczeniu były: świąd (20,6%), wysypka (14,0%), duszność (11,2%) oraz niedokrwistość (10,3%). Większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia.

Połowa zdarzeń niepożądanych o klinicznym znaczeniu (oprócz niedokrwistości, neutropenii oraz duszności) c uznana za spowodowane stosowaniem symeprewiru. Większość tych zdarzeń miało 1. lub 2. stopień ciężkości i nie prowadziła do przerwania leczenia. Generalnie, zdarzenia niepożądane o klinicznym znaczeniu oraz o specjalnym znaczeniu jedynie w jednym przypadku doprowadziły do częściowego przerwania terapii (zaprzeszanie przyjmowania RBV przez jednego z pacjentów z powodu niedokrwistości).

### **Chorzy z koinfekcją HIV**

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV oraz HCV, przedstawiono za pomocą badania *Dieterich 2014*. Ogółem terapia z udziałem symeprewiru była dobrze tolerowana. Nie odnotowano również niekorzystnego wpływu stosowanego leczenia na przebieg zakażenia HIV oraz jego terapię.

Zdarzenia niepożądane stwierdzono u większości pacjentów (96,2%), a większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia (u 63,2% chorych).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%). Poważne zdarzenia niepożądane były rzadkie i stwierdzono je u 5,7% chorych – należały do nich dusznica bolesna, wzrost aktywności AST, duszność, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, hiperbilirubinemia, zmiany stanu psychicznego, złamania kręgów piersiowych oraz występ dysku międzykręgowego. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia co najmniej jednym lekiem u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o specjalnym lub klinicznym znaczeniu były: neutropenia (28,3%), niedokrwistość (20,8%) oraz świąd (20,8%), a także wysypka (16%).

W trakcie okresu obserwacji odnotowano 1 zgon – chory popełnił samobójstwo; zgon został uznany za niezwiązany ze stosowaną terapią.

#### 3.3.3.2. *Porównania pośrednie*

### **HCV-1, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia**

W analizie bezpieczeństwa metaanalizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem (włączono 5 badań), poważne zdarzenia niepożądane (włączono 6 badań), zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (włączono 7 badań), niedokrwistość (włączono 7 badań), neutropenia (włączono 5 badań), świąd (włączono 7 badań) oraz wysypka (włączono 7 badań).

Wyodrębniono porównanie schematów leczenia z symeprewirem (S12PR48 lub S12PR24/48) z następującymi schematami: 2-lekowym zawierającym pegylowany interferon alfa i rybawiryne (PR48), 3-lekowym zawierającym telaprewir tj. T12PR24, T12PR48 oraz 3-lekowym zawierającym boceprewir tj. PR4BPR32/44 (RGT), PR4BPR44, przy czym oba schematy 3-lekowe zawierały także pegylowany interferon alfa i rybawiryne.



Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego dot. bezpieczeństwo w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Wyniki porównania pośredniego	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*
	Jakiegokolwiek ZN	Poważne ZN	Niedokrwistość	Neutropenia	Świąd	Wysypka
S12PR48 vs PR48						
S12PR48 vs T12PR24						
S12PR48 vs T12PR48						
S12PR48 vs PR4BPR32/44 (RGT)						
S12PR48 vs PR4BPR44						
S12PR24/48 vs PR48						
S12PR24/48 vs T12PR24						
S12PR24/48 vs T12PR48						
S12PR24/48 vs PR4BPR32/44 (RGT)						
S12PR24/48 vs PR4BPR44						

\* model efektów stałych (fixed).

### HCV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni

W analizie bezpieczeństwa metaanalizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem (włączono 6 badań), poważne zdarzenia niepożądane (włączono 6 badań), zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (włączono 8 badań), niedokrwistość (włączono 9 badań), neutropenia (włączono 8 badań), świąd (włączono 8 badań) oraz wysypka (włączono 8 badań).

Wyodrębniono porównanie schematu leczenia symeprewirem (S12PR24/48) z następującymi schematami: 2-lekowym zawierającym pegylowany interferon alfa i rybawirynę (PR48), 3-lekowym zawierającym telaprewir tj. T12PR24/48 (RGT), T12PR24, T12PR48 oraz 3-lekowym zawierającym boceprewir tj. PR4BPR24/44 (RGT), PR4BPR24 oraz PR4BPR44, przy czym oba schematy 3-lekowe zawierały także pegylowany interferon alfa i rybawirynę.



Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych

Wyniki porównania pośredniego:	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)*	mediana OR (95% CrI)^	mediana OR (95% CrI)^	mediana OR (95% CrI)*
	Jakiegokolwiek ZN	Poważne ZN	Niedokrwistość	Neutropenia	Świąd	Wysypka
S12PR24/48 vs PR48						
S12PR24/48 vs T12PR24/48 (RGT)						
S12PR24/48 vs T12PR24						
S12PR24/48 vs T12PR48						
S12PR24/48 vs PR4BPR24/44 (RGT)						
S12PR24/48 vs PR4BPR24						
S12PR24/48 vs PR4BPR44						

\* model efektów stałych (fixed); ^ model efektów losowych (random).

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego Olysio, do zdarzeń niepożądanych, które występują podczas terapii symeprewirem należą duszność, nudności, wysypka oraz świąd (bardzo często:  $\geq 1/10$ ) oraz zaparcia, zwiększone stężenie bilirubiny i nadwrażliwość na światło (często:  $\geq 100$  do  $< 1/10$ ).

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania symeprewiru oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 05.03.2015 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania symeprewiru, inne niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Olysio.

#### **FDA**

Umieszczono rozszerzenie informacji na temat bezpieczeństwa, już zawartych w ChPL Olysio. Podano informację o konieczności ograniczenia ekspozycji na światło oraz stosowania środków przeciwsłonecznych. W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości na światło, jak i ciężkiej postaci wysypki, zaleca się rozważenie przerwania terapii. Odnośnie kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz partnerów takich kobiet, zaleca się stosowanie co najmniej dwóch środków antykoncepcyjnych oraz wykonywanie testów ciążowych raz w miesiącu.

Źródło: FDA 2014(1), FDA 2014(2)

#### **URPL**

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

#### **EMA**

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca w celu porównania wyników analizy ekonomicznej z wynikami uzyskanymi w innych analizach ekonomicznych i raportach HTA przeprowadził przegląd systematyczny przeszukując bazy Medline i Embase, w wyniku czego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (*Hagan 2014*, *Jalundhwala 2014* i *Saab 2014*), w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii trójlekowej, w tym uwzględniającej symeprewir i terapii dwulekowej. Data ostatniego wyszukiwania to 8 września 2014 r. Ze względu na niedostępność w postaci pełnych tekstów publikacji *Hagan 2014* i *Jalundhwala 2014* oraz ze względu na fakt, że publikacja *Saab 2014* nie odnosi się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, nie włączono ich niniejszej analizy weryfikacyjnej.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniach 13 i 25.02.2015 r. odnaleziono 4 raporty *Technology Appraisal – NICE 2015*, *CADTH 2014*, *SMC 2014* i *PBAC 2014* (częściowo opisane w rozdz. 9.2. *Rekomendacje refundacyjne*). Ze względu na dużą liczbę zaszereżeń w raporcie *PBAC 2014*, uniemożliwiająca wnioskowanie, odstąpiono od przedstawiania tej publikacji w ramach AWA. Należy podkreślić, że pozostałe raporty odnoszą się do populacji szerszej niż rozpatrywana, tj. w przypadku osób uprzednio nieleczonych - bez ograniczenia do stopni włóknienia i polimorfizmu IL28, ponadto raport *CADTH 2014* odnosi się tylko do genotypu 1 HCV.

Z opublikowanych raportów wynika, że terapia symeprewir + peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna w przypadku **chorych z genotypem 1 HCV** zarówno uprzednio nieleczonych jak i leczonych dominuje nad schematem boceprewir + peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna (z wyjątkiem raportu *CADTH 2014* - dla osób uprzednio nieleczonych) i nad schematem telaprewir + peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna, tj. jest tańsza i pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych jakością.

U osób z genotypem 1 uprzednio nieleczonych oraz leczonych, terapia trójlekowa symeprewir + peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna okazała się skuteczniejsza ale również bardziej kosztowna względem terapii dwulekowej peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna (*SMC 2014*, *CADTH 2014*).

W przypadku **chorych z genotypem 4 HCV** uprzednio nieleczonych oraz leczonych, terapia trójlekowa symeprewir + peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna okazała się skuteczniejsza ale również bardziej kosztowna względem terapii dwulekowej peginterferon  $\alpha$  + rybawiryna (*NICE 2015*, *SMC 2014*).

Szczegółowe wyniki i wnioski autorów analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
NICE 2015  <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Wielka Brytania Chorzy z WZW C spowodowanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪SMV+PR</li> <li>▪TPV/PR</li> <li>▪BOC/PR</li> <li>▪PR</li> <li>▪ Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)</li> </ul>	<p>Analiza użyteczności kosztów</p> <p>Źródło danych o skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪dla genotypu 1 – metaanaliza sieciowa,</li> <li>▪dla genotypu 4 – analiza MAIC</li> </ul>	<p><b>Genotyp 1 HCV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio nieleczonych SMV/PR jest terapią dominującą (tańszą i bardziej efektywną) niż TPV/PR i BOC/PR. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania SMV/PR z PR wyniósł 14 206 £/QALY.</li> <li>Współczynnik ICUR był wrażliwy na zmiany w przypadku zmian skuteczności SMV/PR vs PR (ICUR wahał się od 12 119 do 18 116 £/QALY) i zmiany prawdopodobieństw przejść ze stanu F4 SVR do DC (ICUR wahał się od 12 215 do 17 853 £/QALY).</li> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio leczonych terapia SMV/PR dominowała nad TPV/PR i BOC/PR. ICUR SMV/PR w porównaniu z PR wyniósł 9 793 £/QALY.</li> <li>Współczynnik ICUR był wrażliwy na zmiany w przypadku zmian prawdopodobieństw przejść ze stanu F4 SVR do stanu DC (ICUR wahał się od 7 563 do 14 210 £/QALY) i zmiany prawdopodobieństw przejść ze stanu F4 bez SVR do DC (ICUR wahał się od 7 739 do 12 543 £/QALY). Dla porównania SMV/PR z TPV/PR współczynnik ICUR był najbardziej wrażliwy w przypadku zmian estymatora skuteczności - OR (ang. <i>odds ratio</i>) dla SMV/PR (ICUR wahał się od 19 950 do 35 994 £/QALY).</li> </ul> <p><b>Genotyp 4 HCV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniosła 11 620 £/QALY dla osób uprzednio nieleczonych i 8 896 £/QALY dla osób uprzednio leczonych.</li> <li>Wartość współczynnika ICUR dla osób uprzednio nieleczonych była najbardziej wrażliwa na zmiany w zmianie odsetka osób osiągających SVR w czasie terapii SMV/PR i PR (ICUR wahał się od 4 532 do 36 094 £/QALY). Dla osób uprzednio leczonych w zależności od zmiany parametrów wejściowych ICUR nie zmieniał się znacząco.</li> </ul>
SMC 2014  <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Szkocja Chorzy z WZW C spowodowanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪SMV+PR</li> <li>▪TPV/PR</li> <li>▪BOC/PR</li> <li>▪PR</li> </ul>	<p>Analiza użyteczności kosztów</p> <p>Źródło danych o skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪dla genotypu 1 – metaanaliza sieciowa</li> <li>▪dla genotypu 4 – analiza MAIC</li> </ul>	<p><b>Genotyp 1 HCV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio nieleczonych SMV/PR jest terapią dominującą (tańszą i bardziej efektywną) niż TPV/PR i BOC/PR. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania SMV/PR z PR wyniósł 10 922 £/QALY.</li> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio leczonych terapia SMV/PR dominowała nad TPV/PR i BOC/PR. ICUR SMV/PR w porównaniu z PR wyniósł 5 591 £/QALY.</li> </ul> <p><b>Genotyp 4 HCV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla osób z genotypem 4 wirusa uprzednio nieleczonych wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniosła 14 824 £/QALY.</li> <li>▪ Dla osób z genotypem 4 wirusa uprzednio leczonych wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniosła 8 304 £/QALY.</li> </ul>
CADTH 2014  <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Kanada Chorzy z WZW C spowodowanym zakażeniem HCV o genotypie 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪SMV+PR</li> <li>▪TPV/PR</li> <li>▪BOC/PR</li> <li>▪PR</li> </ul>	<p>Analiza użyteczności kosztów</p> <p>Dożywni horyzont czasu.</p> <p>Źródło danych o skuteczności dla genotypu 1 – metaanaliza sieciowa</p>	<p><b>Genotyp 1 HCV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio nieleczonych SMV/PR jest terapią dominującą (tańszą i bardziej efektywną) niż TPV/PR.</li> <li>Wartość współczynnika ICUR terapii SMV/PR dla porównania z BOC/PR wyniosła 5 202 \$/QALY, a dla porównania z PR wyniosła 32 497 \$/QALY.</li> <li>▪ Dla osób z genotypem 1 wirusa uprzednio leczonych terapia SMV/PR była mniej kosztowna, ale też dawała mniejszy efekt zdrowotny (ang. <i>fewer QALY</i>) niż terapia TPV/PR.</li> <li>Terapia SMV/PR była dominująca nad terapią BOC/PR.</li> <li>Wartość współczynnika ICUR terapii SMV/PR w porównaniu z PR wyniosła 20 430 \$/QALY.</li> </ul>

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania symeprewiru (produkt leczniczy Olysio) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV, w warunkach polskich”.

### Technika analityczna

Populacja chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym HCV o genotypie 1:

- analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), w ramach porównania schematów:
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs telaprewir+peginterferon alfa+rybawiryna;
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs boceprewir + peginterferon alfa + rybawiryna;
- analiza kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach porównania schematów:
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna.

Populacja chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym HCV o genotypie 4:

- analiza kosztów użyteczności oraz dodatkowo analiza minimalizacji kosztów, w ramach porównania schematów:
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna.

### Porównywane interwencje

Jako komparatory dla schematu terapeutycznego zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (SMV/PR) wybrano:

- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR),
  - schemat trójlekowy zawierający boceprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (BOC/PR),
  - schemat trójlekowy zawierający telaprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (TPV/PR),
- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 4 uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR).

### Perspektywa

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

### Horizont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu (maksymalnie 70 lat).

### Dyskontowanie

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

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

### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków przeciwwirusowych:
  - ✓ inhibitory proteazy: symeprewir, telaprewir, boceprewir,
  - ✓ pegylowany interferon alfa, rybawiryna;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

### Model

Wnioskodawca dostarczył dwa modele ekonomiczne (jeden dla WZW C spowodowanego HCV o genotypie 1 i drugi dla HCV o genotypie 4). Oba modele są kohortowymi modelami Markova,

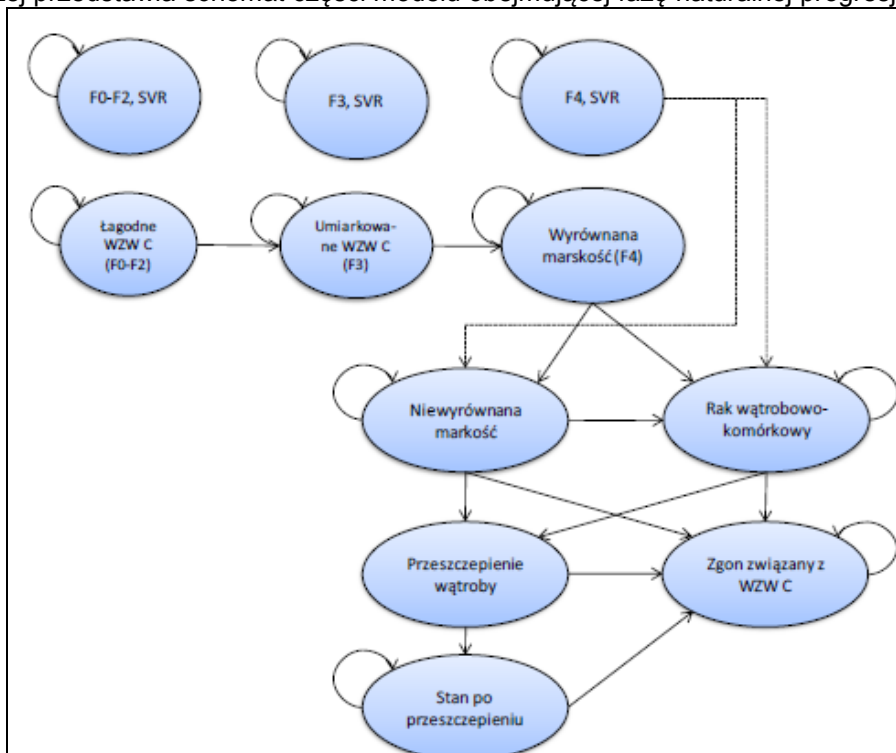
skonstruowanymi w programie MsExcel z elementami VBA. Struktura modeli jest taka sama, różnią się zaś parametrami wejściowymi. Modele są zagraniczne, dostosowano je jednak do warunków polskich.

Każdy model składa się z dwóch części:

- fazy leczenia przeciwwirusowego (od rozpoczęcia leczenia do 72 tygodni) z długością cyklu 72 tygodnie,
- fazy naturalnej progresji choroby (okres od 72 tygodnia do horyzontu dożywotniego) z długością cyklu 1 rok.

Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Rycina poniżej przedstawia schemat części modelu obejmującej fazę naturalnej progresji choroby.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowotne w fazie naturalnej progresji choroby:

- zwłóknienie wątroby (F0-F2) u osób uzyskujących SVR,
- zwłóknienie wątroby (F3) u osób uzyskujących SVR,
- wyrównana marskość wątroby (F4) u osób uzyskujących SVR,
- łagodne WZW C, zwłóknienie wątroby (F0-F2) u osób nieuzyskujących SVR,
- umiarkowane WZW C, zwłóknienie wątroby (F3) u osób nieuzyskujących SVR,
- wyrównana marskość wątroby (F4) u osób nieuzyskujących SVR,
- niewyrównana marskość wątroby,
- rak wątrobowokomórkowy,
- przeszczepienie wątroby,
- stan po przeszczepieniu,
- zgon związany z WZW C,
- zgon związany z wiekiem (ryzyko jak w populacji ogólnej).

Źródła danych dotyczących wielkości efektu klinicznego rozumianego jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji z WZW C spowodowanym HCV o genotypie 1 pochodzą z metaanalizy sieciowej RCT (ang. *mixed treatment comparison*, MTC), zaś w populacji z WZW C spowodowanym HCV o genotypie 4 pochodzą ze skorygowanego porównania pośredniego (ang. *matching-adjusted indirect comparison analysis*, MAIC). Źródła danych dotyczących przyjętych w modelu wartości użyteczności pochodzą z przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz z badań włączonych do analizy klinicznej, zaś dane kosztowe pochodzą z Zarządzeń NFZ, Obwieszczenia MZ z 22.08.2014 r., danych NFZ DGL i raportu SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkowe i wielokierunkowe analizy wrażliwości. W ramach analizy użyteczności-kosztów testowano wpływ zmiany parametrów

wejściowych modelu na wartości minimalne i maksymalne założeń takich jak skuteczność kliniczna, prawdopodobieństwa przejść między stadiami zaawansowania włóknienia, użyteczności stanów zdrowia, koszty stanów zdrowotnych i działań niepożądanych, charakterystyka wyjściowa kohorty, parametrów związanych z długością leczenia przeciwwirusowego, dyskontowania i horyzontu czasu, zaś w ramach analizy minimalizacji kosztów testowano wpływ zmiany parametrów wejściowych na wartości minimalne i maksymalne założeń takich jak charakterystyka wyjściowa kohorty, parametrów związanych z długością leczenia przeciwwirusowego, kosztów działań niepożądanych i dyskontowania.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu (polegająca na wpisywaniu do modelu wartości zerowych i skrajnych, testowaniu powtarzalności wyników, analizie poprawności formuł obliczeniowych oraz przeprowadzeniu deterministycznej analizy wrażliwości) oraz walidację zewnętrzną modelu (polegająca na porównaniu wyników modelu z wynikami badań dotyczących zastosowania SMV/PR).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 30. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość		Źródło	
<b>Charakterystyka demograficzna pacjentów</b>					
Średni wiek wyjściowy		47,5 lat		SMPT	
Średnia wyjściowa masa ciała		75,9 kg			
Struktura płci (%M / %K)		54,7% M / 45,3% K			
<b>Wyjściowy stopień zaawansowania włóknienia wątroby</b>		Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni – porównanie vs PR	Wcześniej leczeni – porównanie vs TPV/PR i BOC/PR	SMPT
niski		F2: 51,9%	F0-F2: 62,4%	F2: 45,4%	
umiarkowany		F3: 27,2%	F3: 22,4%	F3: 32,6%	
marskość wątroby		F4: 20,9%	F4: 15,1%	F4: 22,0%	
<b>Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR – genotyp 1 HCV</b>					
vs PR (CUA)	Wcześniej nieleczeni	Wariant 1: z polimorfizmem IL28 CT / TT	SMV/PR: 69,0% PR: 30,9%		Metaanaliza sieciowa (MTC)
		Wariant 2: włóknienie $\geq 2$ w skali Scheuera	SMV/PR: 70,7% PR: 37,9%		
	Wcześniej leczeni	Nawrót	SMV/PR: 76,4% PR: 26,5%		
		Częściowa odpowiedź	SMV/PR: 51,7% PR: 10,9%		
Brak odpowiedzi		SMV/PR: 47,0% PR: 9,2%			
vs leczenie terapią trójlekową* (CMA)	Wcześniej nieleczeni	PI/PR: 63,3%			
		Nawrót	PI/PR: 77,3%		
	Wcześniej leczeni	Częściowa odpowiedź	PI/PR: 53,9%		
		Brak odpowiedzi	PI/PR: 49,2%		
<b>Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR – genotyp 4 HCV</b>					
Wcześniej nieleczeni		SMV/PR: 77,1% PR: 44,4%		Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC), metaanaliza sieciowa (MTC), RCT RESTORE	
Wcześniej leczeni	Nawrót	SMV/PR: 86,4% PR: 25,8%			
	Częściowa odpowiedź	SMV/PR: 60,0% PR: 10,6%			
	Brak odpowiedzi	SMV/PR: 40,0% PR: 9,0%			
<b>Czas trwania leczenia przeciwwirusowego – genotyp 1 HCV</b>					
SMV/PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez jednoczesnej marskości wątroby i współzakażenia HIV)		SMV: 12 tyg. PR: 24 tyg.		Program lekowy, Charakterystyki Produktów Leczniczych Olysio, Victrelis, Incivo
	Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz pacjenci z jednoczesną marskością i współzakażeniem HIV		SMV: 12 tyg. PR: 48 tyg.		
TPV/PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz		Niewykrywalne HCV RNA	TPV: 12 tyg. PR: 24 tyg.	

Parametr		Wartość		Zródło
	pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez marskości wątroby)	w 4. i 12. tyg. (eRVR)		
		Wykrywalne HCV RNA w 4. lub 12. tyg. (brak eRVR)	TPV: 12 tyg. PR: 48 tyg.	
	Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby	TPV: 12 tyg. PR: 48 tyg.		
BOC/PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni (bez marskości wątroby)	Niewykrywalne HCV RNA w 8. i 24. tyg.	BOC: 24 tyg. PR: 28 tyg.	
		Wykrywalne HCV RNA w 8. tyg. i niewykrywalne w 24. tyg.	BOC: 32 tyg. PR: 48 tyg.	
	Pacjenci z wcześniejszym nawrotem oraz pacjenci z częściową odpowiedzią (bez marskości wątroby)	BOC: 32 tyg. PR: 48 tyg.		
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz wszyscy pacjenci z marskością wątroby	BOC: 44 tyg. PR: 48 tyg.		
PR		PR: 48 tyg.		
<b>Czas trwania leczenia przeciwwirusowego – genotyp 4 HCV</b>				
SMV/PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem (bez jednoczesnej marskości wątroby i współzakażenia HIV)	SMV: 12 tyg. PR: 24 tyg.		Program lekowy
	Pacjenci z częściową odpowiedzią oraz pacjenci z brakiem odpowiedzi oraz pacjenci z jednoczesną marskością i współzakażeniem HIV	SMV: 12 tyg. PR: 48 tyg.		
PR		PR: 48 tyg.		
<b>Tygodniowy koszt substancji czynnych bez RSS (z RSS)</b>				
SMV				Obliczenia wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, komunikat DGL-NFZ, SMPT, program lekowy
TPV – ty ko HCV1		10 330,74		
BOC – ty ko HCV1		3 526,32 (3 500,87***)		
pegINF alfa-2a		850,50 (812,96***)		
pegINF alfa-2b		699,11 (665,30***)		
RBV	Copegus	453,24 (0,03***)		
	Rebetol	427,47 (0,82***)		
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania w zależności od czasu trwania terapii</b>				
Czas trwania terapii (tyg.)	24	2 794,33		Obliczenia wnioskodawcy, Zarządzenie NFZ nr 57/2014
	28	3 173,39		
	36	3 931,50		
	48	5 068,67		
<b>Koszty leczenia działań niepożądanych, perspektywa NFZ / perspektywa wspólna</b>				
Wysypka		2 790,08 / 2 720,36		SMPT, GUS 2014, założenia wnioskodawcy
Świąd		2 041,65 / 1 793,84		
Anemia		3 369,41 / 3 333,11		
Neutropenia		104,00 / 104,00		
<b>Koszt roczny stanów zdrowia, perspektywa NFZ / perspektywa wspólna</b>				
Łagodne WZW C (obecna wiremia)		1 860,67 / 2 610,03		SMPT, Poltransplant 2013, GUS 2014
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)		2 457,74 / 3 389,81		
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)		3 534,98 / 5 467,60		
Łagodne WZW C (SVR)		385,91 / 462,09		
Umiarkowane WZW C (SVR)		502,25 / 875,94		
Wyrównana marskość wątroby (SVR)		1 787,28 / 2 208,46		
Niewyrównana marskość wątroby		11 791,92 / 16 265,29		
Rak wątrobowokomórkowy		41 045,20 / 42 609,35		
Przeszczep wątroby (1 rok)		223 776,60 / 223 776,60 (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)		
		31 032,37 / 33 523,60 (> 30 dni po zabiegu)		
Przeszczep wątroby (2 rok)		20 749,67 / 21 862,19		
<b>Wartości użyteczności stanów zdrowia</b>				



Parametr		Wartość				Zródło
Faza leczenia przeciwwirusowego	Pacjenci wcześniej nieleczeni	St. zwłóknienia	Wartość podstawowa (bez leczenia)	SMV/PR	PR	QUEST-1, QUEST-2, Wright 2006
		F0-F2	0,77	0,690	0,671	
		F2	0,66	0,580	0,561	
		F4	0,55	0,470	0,451	
	Pacjenci wcześniej leczeni	St. zwłóknienia	Wartość podstawowa (bez leczenia)	SMV/PR	PR	ASPIRE, PROMISE, Wright 2006
		F0-F2	0,77	0,654	0,620	
		F2	0,66	0,544	0,510	
		F4	0,55	0,434	0,400	
Faza naturalnej progresji choroby	SVR z łagodnego WZW C	0,82				Obliczenia wnioskodawcy, Hartwell 2011, Wright 2006
	SVR z umiarkowanego WZW C	0,71				
	SVR z marskości wątroby	0,60				
	Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77				
	Umiarkowane WZW C (F3)	0,66				
	Marskość wątroby (F4)	0,55				
	Niewyrównana marskość wątroby	0,45				
	Rak wątrobowokomórkowy	0,45				
	Przeszczep wątroby	0,45				
Stan po przeszczepie wątroby	0,67					
Osiągnięcie SVR w każdym ze stanów		+0,05				Wright 2006, Hartwell 2011
<b>Prawdopodobieństwa przejść – dot. HCV 1 i HCV 4</b>						
Łagodne → umiarkowane WZW C	bez ograniczenia do genotypu IL i stopni zwłóknienia	0,064				Thein 2008
	z ograniczeniem do genotypu IL i stopni zwłóknienia	0,120				
Umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby		0,094				Thein 2008
Wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby		0,039				Shepherd 2007 (Fattovich 1997)
Wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy		0,014				Shepherd 2007 (Fattovich 1997)
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby		■				Opinia eksperta
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy		0,005				Chhatwal 2013 (Cardoso 2010)
Niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy		0,014				Shepherd 2007 (Fattovich 1997)
Niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby		0,03				Opinia eksperta i inne analizy ekonomiczne (np. Bennett 1997)
Niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C		0,13				Shepherd 2007 (Fattovich 1997)
Rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby		■				Obliczenia wnioskodawcy w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
Rak wątrobowokomórkowy → zgon <sup>^</sup>		0,43				Shepherd 2007 (Fattovich 1997)
Przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon <sup>^</sup>		0,157 <sup>^^</sup>				Poltransplant 2013

Parametr	Wartość	Źródło
Przeszczerpienie wątroby (rok 2+) → zgon <sup>^</sup>	0,025	Poltransplant 2013
Dowolny stan zdrowotny → zgon niezwiązany z WZW C (umieralność ogólna)	zależne od wieku i płci	GUS 2014

\*Skuteczność terapii trójlekowej założona na podstawie skuteczności SMV/PR;

\*\*Koszt z RSS za danymi wnioskodawcy;

\*\*\*Koszt rzeczywisty za danymi DGL NFZ;

<sup>^</sup> Dodatkowe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną;

<sup>^^</sup>wartość podana w papierowej wersji analizy, zgodna z obliczeniami. Wartość podana w modelu jest wpisana błędnie i wynosi 0,152.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Ze względu na brak badań randomizowanych porównujących symeprewir ze standardowym schematem dwulekowym (PegIFN $\alpha$ /RBV) w populacji chorych z genotypem 4 HCV, wyniki skuteczności klinicznej oparto na porównaniu pośrednim badań jednoramiennych (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*)”.
- „Ze względu na brak badań RCT typu „head-to-head”, bezpośrednio porównujących symeprewir z boceprewirem i telaprewirem (w subpopulacji wcześniej nieleczonej), dowody dotyczące równoważnej skuteczności inhibitorów proteazy opierają się na porównaniu pośrednim z zastosowaniem techniki metaanalizy sieciowej (MTC)”.
- „Z powodu braku publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz zużycia zasobów związanych z powikłaniami marskości w przebiegu przewlekłego WZW C w warunkach polskich, oszacowania zużytych zasobów uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Ponadto koszty szacowano w oparciu o ceny z 2011 r., w związku z czym wymagana była ich aktualizacja poprzez uwzględnienie współczynnika CPI. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne”.

#### Ograniczenia według analityków Agencji:

- 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).

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Charakterystykę pacjentów wykorzystaną w modelu ekonomicznym, oszacowano na podstawie danych dotyczących 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C HCV 1, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych oraz zgodnie z kryteriami włączenia do ocenianego projektu programu lekowego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla łącznej populacji obejmującej osoby uprzednio leczone, bez podziału na wcześniejszą odpowiedź na leczenie, przy czym ze względu na dostępność danych, takie podejście jest uzasadnione.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Agencja uznaje wybór komparatorów za poprawny. Patrz komentarz pod tabelą.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Rozporządzeniem MZ ws. wymagań minimalnych (§ 5. ust. 10 pkt 2) przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywo-tnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W analizie ekonomicznej wyznaczono horyzont dożywo-tni (maksymalnie 70 letni – wg modelu). Natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono horyzont czasowy 30 i 50 lat. Ponadto horyzont analizy wynoszący maksymalnie 70 lat wydaje się zbyt długi ze względu na wyjściowy wiek pacjentów wynoszący 47,5 lat. Teoretycznie pacjenci mogą być leczeni maksymalnie do wieku ponad 117 lat, co jest mało prawdopodobne. W modelu dla genotypu 1 wirusa HCV odsetki pacjentów dożywiających ponad 100 lat wynoszą w zależności od ramienia i populacji od 2% do nawet 10%.  Dodatkowo należy zauważyć, że ekstrapolacja do horyzontu dożywo-tnego wyników badań o stosunkowo krótkich okresach obserwacji obarczona jest zawsze dużą niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

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

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

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### **Komentarz analityków Agencji dotyczący wyboru komparatorów**

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” i aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Obwieszczeniem MZ z 22.08.2014 r. aktualnie refundowane ze środków publicznych i stosowane substancje czynne u osób dorosłych z WZW C to:

1. interferony pegylowane alfa (pegINF $\alpha$ ),
2. interferony pegylowane alfa z rybawiryną (pegINF $\alpha$ +RBV),
3. interferony pegylowane alfa z rybawiryną i boceprewirem (pegINF $\alpha$ +RBV+BOC) – tylko dla genotypu 1 wirusa,
4. interferony pegylowane alfa z rybawiryną i telaprewirem (pegINF $\alpha$ +RBV+TPV) – tylko dla genotypu 1 wirusa,
5. interferony rekombinowane alfa (rekINF $\alpha$ ),
6. interferony rekombinowane alfa z rybawiryną (rekINF $\alpha$ +RBV),
7. interferony naturalne (natINF).

Ad. 1. Interferony pegylowane alfa w monoterapii są stosowane w przypadku przewlekłego WZW C spowodowanego HCV o genotypie 1 i 4 lub wyrównanej marskości wątroby i pozawątrobowej manifestacji zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby - u chorych dializowanych, przed i po przeszczepach oraz u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego symeprewir nie był badany wśród osób z ciężkimi

zaburzeniami czynności nerek, krańcową niewydolnością nerek i osób wymagających hemodializy, ani u osób po przeszczepieniu narządów. **PegINF $\alpha$  nie stanowi zatem komparatora względem terapii SMV+pegINF $\alpha$ +RBV.**

Ad. 2. Interferony pegylowane alfa z rybawiryną są stosowane w przypadku WZW C spowodowanego HCV o genotypie 1 i 4 u chorych uprzednio nieleczonych interferonami, z nawrotem zakażenia, u chorych, u których terapia rekINF $\alpha$  lub rekINF $\alpha$ +RBV okazała się nieskuteczna, przed i po przeszczepach narządów oraz u chorych, u których terapia pegINF innego typu okazała się nieskuteczna w przypadku obserwowanej progresji choroby. Stosowanie pegINF $\alpha$ +RBV w ramach programu lekowego nie jest ograniczone do osób z włóknieniem wątroby w stopniu min. 2 w skali Scheuera i genotypu rs 12979860 I128, zatem **terapia pegINF $\alpha$ +RBV stanowi komparator dla terapii SMV+pegINF $\alpha$ +RBV dla osób z genotypem 4 wirusa oraz dla osób z genotypem 1 wirusa (w szczególności w przypadku osób uprzednio leczonych z włóknieniem wątroby 0-2 w skali Scheuera oraz w przypadku osób uprzednio nieleczonych z włóknieniem wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera oraz rs 12979860 I128 T/T oraz CT- patrz dalej uzasadnienie - punkty Ad. 3 i 4).**

Ad. 3 i 4. Interferony pegylowane alfa z rybawiryną i boceprewirem lub telaprewirem są stosowane u chorych z genotypem 1 wirusa uprzednio leczonych (leczonych nieskutecznie, z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z nawrotem zakażenia lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie) ze stwierdzonym włóknieniem min. 2 w skali Scheuera oraz u chorych dotąd nieleczonych ze stwierdzonym włóknieniem min. 2 w skali Scheuera i genotypem rs 12979860 I128 T/T. **Terapia pegINF $\alpha$ +RBV+BOC/TPV stanowi zatem komparator względem terapii SMV+pegINF $\alpha$ +RBV w genotypie 1 wirusa w zakresie wskazań refundacyjnych dla terapii trójlekowej z BOC oraz TPV.**

Ad. 5 i 6. Interferony rekombinowane alfa są stosowane tylko w przypadku niemożności zastosowania pegINF $\alpha$ . W monoterapii są stosowane u chorych dializowanych, przed i po przeszczepach oraz u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny (waga analogiczna jak w Ad.1). **Terapia rekINF $\alpha$  i rekINF $\alpha$ +RBV nie stanowi zatem komparatora względem terapii SMV+pegINF $\alpha$ +RBV.**

Ad.7. Interferony naturalne są stosowane w przypadku niepowodzenia po leczeniu pegINF $\alpha$ /rekINF i potwierdzonej celowością dalszego leczenia, nietolerancji/działań niepożądanych po pegINF/rekINF i zaawansowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby. **Terapia natINF nie stanowi zatem komparatora względem terapii SMV+pegINF $\alpha$ +RBV.**

Według polskich wytycznych klinicznych (PGE HCV z 2014 r.) w **genotypie 1 wirusa** wymieniane są: symeprewir podawany osobom, które były wcześniej nielezione lub z nawrotem zakażenia, jako jedna z opcji działających bezpośrednio przeciwwirusowo (w skojarzeniu z PegINF+RBV), obok innych DAA (ang. *direct-acting antiviral*), tj. boceprewiru, telaprewiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru. W przypadku osób wcześniej leczonych, z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi, zalecane jest zastosowanie dwóch leków DAA łącznie z rybawiryną (RBV). Podobną opcję, dla osób z genotypem 1 proponuje WHO, wymieniając jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, sofosbuwir lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV). Należy podkreślić, że część wytycznych np. wytyczne kanadyjskie (CASL z 2015 r.) i amerykańskie (AASLD/IDSA z 2014 r.) nie zaleca już leczenia BOC i TPV w połączeniu z pegINF+RBV ani też terapii dwulekowej pegINF+RBV (chyba, że dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony – CASL 2015).

W przypadku **genotypu 4 wirusa**, wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, AASLD/IDSA 2014), zalecają podawanie m.in. schematów zawierających symeprewir (tj. SMV+PegINF+RBV, SOF+SMV, SOF+SMV+RBV). Rekomendacje polskie (PGE HCV 2014) wymieniają terapie z interferonem oraz bez interferonu: terapie z interferonem (wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej - PegINF+RBV): SOF/SMV/DCV + PegINF+RBV, terapie bez interferonu (zalecane m.in. u osób z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową; zaawansowanym zwłóknieniem wątroby [F4]/niewyrównaną marskością wątroby w wywiadzie): SOF+SMV, SOF+SMV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, lub ewentualnie SOF+RBV (w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z tych skojarzeń). Wytyczne WHO z 2014 r. zalecają w genotypie 4 wirusa stosowanie pegINF+RBV.

Należy podkreślić, że część wytycznych np. wytyczne amerykańskie (AASLD/IDSA z 2014 r.) nie zaleca już stosowania pegINF+RBV (przez 48 tygodni) u osób nieleczonych i pegINF+RBV u osób uprzednio leczonych.

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali iż technologiami medycznymi, stosowanymi obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW typu C są m.in.: terapia dwulekowa z pegylowanym interferonem i rybawiryną (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem bądź telaprewirem (są to technologie finansowane ze środków publicznych

w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW typu C), należy uznać iż w analizach wnioskodawcy właściwie wskazano komparatory.

Podsumowując, zgodnie z programem lekowym, Obwieszczeniem MZ z 22.08.2014 r., rekomendacjami klinicznymi i opinią ekspertów, właściwymi w warunkach polskich komparatorami dla terapii trójlekowej SMV+pegINF $\alpha$ +RBV są:

- u chorych z genotypem 1 wirusa – terapia pegINF $\alpha$ +RBV, pegINF $\alpha$ +RBV+BOC oraz pegINF $\alpha$ +RBV+TPV,
- u chorych z genotypem 4 wirusa – terapia pegINF $\alpha$ +RBV.

Agencja uznaje zatem wybór komparatorów za poprawny.

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych i założeń dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Uwagi analityków Agencji do modelu wnioskodawcy:

- model wydaje się być poprawnie skonstruowany. Został on także pozytywnie oceniony przez inną agencję HTA (NICE w 2015 r.).
- horyzont analizy wynoszący maksymalnie 70 lat wydaje się zbyt długi ze względu na wyjściowy wiek pacjentów wynoszący 47,5 lat. Teoretycznie pacjenci mogą być leczeni do wieku ponad 117 lat, co jest mało prawdopodobne. W modelu dla genotypu 1 wirusa HCV odsetki pacjentów dożywających ponad 100 lat wynoszą w zależności od ramienia i populacji od 2% do nawet 10% (odsetek osób dożywających wieku 100 lat uprzednio leczonych w analizie CMA w ramieniu TPV/PR).
- wyniki skuteczności z badań krótkookresowych ekstrapolowano na horyzont dożywności, co wiąże się z niepewnością,
- model nie uwzględnia możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV tj. „reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych” oraz zakłada, że „u chorych z SVR w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinię się w przyszłości progresja choroby wątroby”. Reaktywacja zakażenia wg PBAC (rekomendacja refundacyjna dla leku Incivo – publikacja *PBAC 2012*) może mieć miejsce w 1,8% przypadków w czasie 2 lat (u ok. 3-5% pacjentów kontynuujących leczenie dożylnie). Podobnie u chorych po transplantacji wątroby nie uwzględniono leczenia przeciwwirusowego,
- wnioskodawca nie wyjaśnia założenia odnośnie stosowania preparatu Copegus (rybawiryny) wyłącznie z pegINF $\alpha$ -2a zaś preparatu Rebetol (rybawiryny) wyłącznie z pegINF $\alpha$ -2b. Ze względu na stosunkowo niewielki koszt rybawiryny w porównaniu do innych leków stosowanych w terapii WZW typu C, wydaje się że założenie to nie wpływa to na wynik analizy,
- prawdopodobieństwo przejść ze stanu przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon zgodne z wartością deklarowaną w analizie papierowej i zgodną z obliczeniami wynosi 0,157 a nie 0,152 jak błędnie wpisano w modelu, jednak wyniki analizy ekonomicznej dla genotypu 1 i 4 ze skorygowaną wartością ww. prawdopodobieństwa przejścia wskazują na niższą wartość współczynnika ICUR dla porównania SMV/PR vs PR (wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania SMV/PR vs TPV/PR i BOC/PR są bez zmian) – analitycy Agencji postanowili zatem nie przedstawiać skorygowanych obliczeń,
- wydaje się, iż koszty leczenia neutropenii (obliczone jako koszt jednej wizyty ambulatoryjnej) są niedoszacowane, szczególnie na tle kosztów leczenia innych działań niepożądanych.

Analitycy Agencji przeprowadzili także walidację zewnętrzną modelu wnioskodawcy, która polegała na porównaniu założeń i wyników innych raportów oceniających (dokumenty *NICE 2015*, *CADTH 2014* i *SMC 2014*), porównujących terapię SMV/PR z BOC/PR, TPV/PR i PR w leczeniu WZW typu C spowodowanym genotypem 1 HCV, a także z PR w leczeniu WZW typu C spowodowanym genotypem 4.

Wnioski z walidacji zewnętrznej:

- w raporcie *NICE 2015* pojawiły się uwagi do analizy ekonomicznej dla symeprewiru odnośnie do:
  - ✓ poprzedni model wnioskodawcy miał inną strukturę - nie uwzględniał możliwości przejścia F4(SVR)→DC. Ponadto w porównaniu z poprzednio ocenianym modelem wykorzystano inną

wartość prawdopodobieństwa przejść ze stanu F4(SVR)→DC oraz z F4(SVR)→HCC (wnioskodawca wybrał inne prawdopodobieństwo przejścia z F4(SVR)→HCC (0,005) niż wynikałoby to z publikacji *Cardoso 2009* (0,0123). W zaadaptowanym modelu również przyjęto prawdopodobieństwo przejść z F4(SVR)→HCC na poziomie 0,005 opierając się na publikacji *Chhatwal 2013* i *Cardoso 2010* jednak podane w publikacji *Chhatwal 2013* prawdopodobieństwo przejść jest takie samo, jak założył wnioskodawca, analitycy Agencji uznali zatem, że przyjęto poprawne założenie w adaptowanym modelu,

- ✓ wnioskodawca w modelu dotyczącym HCV 1 przyjął założenia dotyczące skuteczności leczenia z analizy MTC zakładając, że:
  - terapia PR będzie tak samo skuteczna u osób z włóknieniem wątroby F3 jak i F4,
  - różnice (w skuteczności) pomiędzy osobami ze stopniem włóknienia F0-F2 i F3-F4 będą proporcjonalne i stałe,
  - różnice (w skuteczności) będą takie same dla schematu PR dla wszystkich komparatorów.
- ERG przeprowadził własne obliczenia używając danych zbiorczych (ang. *pooled data*) dla PR z badań QUEST-1 i 2, co skutkowało wzrostem wartości współczynnika ICUR SMV/PR vs PR u osób wcześniej nieleczonych,
- W raporcie *SMC 2014* pojawiły się uwagi do analizy ekonomicznej dla symeprewiru odnośnie do niepewności wnioskowania dotyczącego skuteczności z analizy klinicznej, stąd efektywność kosztowa terapii SMV/PR względem komparatorów jest niepewna.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących SMV/PR z TPV/PR lub BOC/PR, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W odniesieniu do schematu z peginterferonem i rybawiryną, ze względu na wykazanie wyższości terapii trójlekowej SMV/PR nad terapią dwulekową PR w randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących SMV/PR i PR, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 4, w odniesieniu do schematu z peginterferonem i rybawiryną w opinii analityków Agencji ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii SMV/PR nad obecnie refundowaną terapią PR, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1

#### **Porównanie terapii SMV/PR z PR**

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych dla terapii SMV/PR w porównaniu z PR. Wyniki dla populacji uprzednio nieleczonej przedstawiono w dwóch wariantach:

- wariant 1: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z genotypem IL28 CT/TT,
- wariant 2: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z włóknieniem wątroby w stopniu minimum F2.

Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SMV/PR z PR w dożywnym horyzoncie czasowym

Populacja	Efekty zdrowotne	SMV/PR	PR
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,461	11,115
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2		12,523	11,359
Wcześniej leczona		12,697	11,329

Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania SMV/PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Populacja	Kategoria kosztów	SMV/PR	PR
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Populacja wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>107 391,50 zł</b> <b>(84 470,09 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>103 813,75 zł</b> <b>(80 892,33 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej leczona	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>108 621,11 zł</b> <b>(85 699,69 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	41 102,50 zł (25 098,12 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>			
Populacja wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>120 792,15 zł</b> <b>(97 870,74 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>115 976,62 zł</b> <b>(93 055,20 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej leczona	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>123 213,21 zł</b> <b>(100 291,79 zł)</b>
	SMV		0,00
	PR	41 102,50 zł (25 098,12 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania SMV/PR z PR w dożywotnim horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Populacja	Parametr	vs PR
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 1,346
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2		QALY: 1,163
Wcześniej leczona		QALY: 1,367
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	<b>50 740,80 zł/QALY</b>
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	<b>60 999,49 zł/QALY</b>
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	<b>54 956,77 zł/QALY</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		

Populacja	Parametr	vs PR
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 1	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	45 736,98 zł/QALY
Wcześniej nieleczona CT/TT, F2 Wariant 2	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	56 007,10 zł/QALY
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	49 742,66 zł/QALY

W populacji z WZW typu C spowodowanej zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, wg modelu wnioskodawcy wykazano, że zastosowanie schematu trójlekowego SMV/PR (zawierającego symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryne) zamiast dwulekowego RE (zawierającego peginterferon alfa i rybawiryne) wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej, w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W populacji dotąd nieleczonej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego w wariancie pierwszym 50 740,80 zł/QALY bez RSS (z RSS: ), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 45 736,98 zł/QALY bez RSS (z RSS: ). W drugim wariancie analizy w populacji dotąd nieleczonej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 60 999,49 zł/QALY bez RSS (z RSS: ), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 56 007,10 zł/QALY bez RSS (z RSS: ).

W populacji uprzednio leczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR, współczynnik ICUR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 54 956,77 zł/QALY bez RSS (z RSS: ), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 49 742,66 zł/QALY bez RSS (z RSS: ).

Wnioskowana technologia nie przekraczała zatem progu opłacalności (jest efektywna kosztowo)

#### Porównanie terapii SMV/PR z TPV/PR i BOC/PR

Tabela 35. Zestawienie kosztów dla porównania SMV/PR względem TPV/PR i BOC/PR w dożywotnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Populacja	Kategoria kosztów	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Populacja wcześniej nieleczona TT, F2	Koszty całkowite, w tym koszty:			176 293,76 zł (158 275,55 zł)
	inhibitorów proteazy			100 359,33 zł (99 634,88 zł)
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	44 384,26 zł (27 102,03 zł)	44 413,88 zł (27 120,12 zł)
Populacja wcześniej leczona F2	Koszty całkowite, w tym koszty:			207 193,11 zł (185 696,10 zł)
	inhibitorów proteazy			121 003,26 zł (120 129,79 zł)
	PR	41 102,50 zł (25 098,12 zł)	49 672,68 zł (30 331,26 zł)	52 965,44 zł (32 341,89 zł)
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>				
Populacja wcześniej nieleczona TT, F2	Koszty całkowite, w tym koszty:			183 965,83 zł (165 947,62 zł)
	inhibitorów proteazy			100 359,33 zł (99 634,88 zł)
	PR	28 423,12 zł (17 355,80 zł)	44 384,26 zł (27 102,03 zł)	44 413,88 zł (27 120,12 zł)
Populacja wcześniej leczona F2	Koszty całkowite, w tym koszty:			215 269,98 zł (193 772,97 zł)
	inhibitorów proteazy			121 003,26 zł (120 129,79 zł)
	PR	41 102,50 zł	49 672,68 zł	52 965,44 zł



Populacja	Kategoria kosztów	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR
		(25 098,12 zł)	(30 331,26 zł)	(32 341,89 zł)

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania SMV/PR względem TPV/PR i BOC/PR w dożywotnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Populacja	Parametr	vs TPV/PR	vs BOC/PR
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Wcześniej nieleczona TT, F2	Różnica kosztów [zł]		
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	14 563,71 zł/QALY ( )	14 563,71 zł/QALY ( )
	CUR PI/PR [zł/QALY]	16 235,83 zł/QALY (13 017,38 zł/QALY)	14 376,21 zł/QALY (12 906,88 zł/QALY)
Wcześniej leczona F2	Różnica kosztów [zł]		
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	15 547,99 zł/QALY ( )	15 547,99 zł/QALY ( )
	CUR PI/PR [zł/QALY]	16 791,82 zł/QALY (13 384,58 zł/QALY)	17 249,05 zł/QALY (15 459,40 zł/QALY)
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Wcześniej nieleczona TT, F2	Różnica kosztów [zł]		
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	15 189,46 zł/QALY ( )	15 189,46 zł/QALY ( )
	CUR PI/PR [zł/QALY]	16 864,95 zł/QALY (13 646,50 zł/QALY)	15 001,84 zł/QALY (13 532,51 zł/QALY)
Wcześniej leczona F2	Różnica kosztów [zł]		
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	16 219,75 zł/QALY ( )	16 219,75 zł/QALY ( )
	CUR PI/PR [zł/QALY]	17 467,56 zł/QALY (14 060,32 zł/QALY)	17 921,46 zł/QALY (16 131,81 zł/QALY)

objaśnienia: PI - inhibitory proteazy (z ang. *protease inhibitors*);

Dla porównania schematu leczenia zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (SMV/PR) ze schematami zawierającymi telaprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (TPV/PR) i boceprewir+peginterferon alfa+rybawiryna (BOC/PR), założono że uzyskiwane efekty zdrowotne są takie same, a schematy różnią się jedynie wielkością ponoszonych kosztów.

Według modelu wnioskodawcy w populacji wcześniej nieleczonej terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od terapii TPV/PR – w perspektywie płatnika publicznego o ( ) (z RSS: o ( )), a w perspektywie wspólnej o ( ) (z RSS o: ( ). W populacji uprzednio leczonej terapia SMV/PR również jest mniej kosztowna od terapii TPV/PR – w perspektywie płatnika publicznego o ( ) (z RSS o: ( )), a w perspektywie wspólnej o ( ) (z RSS o: ( ).

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej zarówno w populacji uprzednio nieleczonej jak i leczonej, terapia SMV/PR z uwzględnieniem RSS jest mniej kosztowna od terapii BOC/PR. Według modelu w populacji wcześniej nieleczonej w perspektywie płatnika publicznego terapia SMV/PR jest droższa od BOC/PR o ( ) bez RSS (z RSS jest tańsza o: ( )), podobnie w perspektywie wspólnej – terapia SMV/PR jest droższa od BOC/PR o ( ) bez RSS (z RSS jest tańsza o ( )). W populacji wcześniej leczonej w perspektywie płatnika publicznego terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od BOC/PR o ( ) bez RSS (z RSS o: ( )), podobnie w perspektywie wspólnej – terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od BOC/PR o ( ) bez RSS (z RSS o: ( ).

#### 4.5.1.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1

##### Porównanie SMV/PR vs PR

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio nieleczonej w wariantcie 1 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 16 110,28 zł (z RSS: ( )), zaś z perspektywy wspólnej 16 619,14 zł (z RSS: ( )). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa

zbytu netto produktu leczniczego Olysio w populacji uprzednio nieleczonej w wariantcie 2 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 14 259,46 zł (z RSS: [redacted] zaś z perspektywy wspólnej 14 698,33zł (z RSS: [redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio leczonej wynosi z perspektywy płatnika publicznego 16 139,40 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej 16 706,60 zł (z RSS: [redacted]).

#### Porównanie SMV/PR z TPV/PR i BOC/PR

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (symeprewir wraz z peginterferonem i rybawiryną) a kosztem stosowania technologii opcjonalnych (telaprewir/boceprewir wraz z peginterferonem i rybawiryną) jest równa zero. Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii jak i dla technologii opcjonalnych oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame (patrz poniższa tabela). Oszacowana cena maksymalna produktu leczniczego Olysio, w wariantcie bez RSS wyniosła od [redacted] do [redacted], natomiast w wariantcie z RSS wyniosła od [redacted] do [redacted] w zależności od porównania, analizowanej populacji chorych oraz przyjętej perspektywy.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego

Komparator	Populacja	Cena maksymalna bez RSS	Cena maksymalna z RSS
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
TPV/PR	Wcześniej nieleczone TT F2	[redacted]	[redacted]
	Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]
BOC/PR	Wcześniej nieleczone TT F2	[redacted]	[redacted]
	Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>			
TPV/PR	Wcześniej nieleczone TT F2	[redacted]	[redacted]
	Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]
BOC/PR	Wcześniej nieleczone TT F2	[redacted]	[redacted]
	Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]

#### 4.5.1.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 1

Ze względu na obszerność przedstawionych danych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w poniższej tabeli wskazano jedynie wybrane scenariusze analizy wrażliwości, najistotniejsze z punktu widzenia płatnika publicznego, w których zmiana parametrów wejściowych działa na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Całość wyników dostępna jest w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W analizie kosztów-użyteczności wskazano jedynie te scenariusze, w których współczynnik ICUR w wersji bez RSS różnił się względem uzyskanego w analizie podstawowej o +30%, zaś w analizie minimalizacji kosztów tylko te, w których różnica kosztów pomiędzy terapią SMV/PR a TPV/PR lub BOC/PR w wariantcie bez RSS była niższa niż w analizie podstawowej.

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w analizie użyteczności-kosztów (SMV/PR vs PR)

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Osoby uprzednio nieleczone CT/TT, F2	<b>Wariant 1, Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	3,40	69 411,11 zł/QALY	+37%	13 078,84 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	71 698,03 zł/QALY	+41%	12 683,32 zł
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	66 769,90 zł/QALY	+32%	13 191,01 zł
	Horyzont modelu	30 lat	65 864,86 zł/QALY	+30%	13 413,39 zł
	<b>Wariant 2, Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	2,16	114 691,55 zł/QALY	+88%	9 361,22 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	85 604,80 zł/QALY	+40%	11 303,41 zł
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	80 215,17 zł/QALY	+32%	11 741,33 zł
	<b>Wariant 1, Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>				
	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	3,40	64 428,10 zł/QALY	+41%	13 473,07 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	65 580,92 zł/QALY	+43%	13 139,85 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F3→F4	0,037	59 805,54 zł/QALY	+31%	13 984,50 zł
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	60 185,37 zł/QALY	+32%	13 699,87 zł
	Horyzont modelu	30 lat	59 881,16 zł/QALY	+31%	13 892,81 zł
	<b>Wariant 2, Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>				
	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	2,16	109 759,03 zł/QALY	+96%	9 614,87 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	79 506,51 zł/QALY	+42%	11 697,14 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F3→F4	0,037	72 568,03 zł/QALY	+30%	12 425,72 zł

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	73 650,12 zł/QALY	+32%	12 180,20 zł	
	Horyzont modelu	30 lat	72 871,05 zł/QALY	+30%	12 346,63 zł	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>						
Osoby uprzednio leczone	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	5,53 (nawrót) 5,44 (częściowa odpowiedź/brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	77 713,24 zł/QALY	+41%	12 548,71 zł	
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	72 289,22 zł/QALY	+32%	13 020,63 zł	
	Horyzont modelu	30 lat	72 065,87 zł/QALY	+31%	13 145,33 zł	
	<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>					
	Minimalny efekt SMV/PR (min. iloraz szans SVR)	5,53 (nawrót) 5,44 (częściowa odpowiedź/brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)	72 543,37 zł/QALY	+46%	12 973,37 zł	
	Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla PR	21,4% (nawrót) 5,2% (częściowa odpowiedź) 4,5% brak odpowiedzi	65 283,51 zł/QALY	+31%	13 946,85 zł	
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	64 767,88 zł/QALY	+30%	13 856,82 zł	
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	65 430,66 zł/QALY	+32%	13 587,82 zł	
Horyzont modelu	30 lat	65 836,31 zł/QALY	+32%	13 674,43 zł		

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w analizie minimalizacji kosztów

Komparator	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów	Cena progowa
<b>Osoby uprzednio nieleczone, TT, F2, perspektywa płatnika</b>				
TPV/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	Populacja wcześniej nieleczona F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% Populacja wcześniej leczona F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 511,41 zł
	Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	TPV/PR Wcześniej nieleczeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR		10 756,20 zł

Komparator	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów	Cena progowa	
		Nieleczeni: 49,1%			
	Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu futility			10 457,50 zł	
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu futility	Wcześniej nieleczeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%		10 506,93 zł	
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 24,05 zł Świąd: 70,32 zł Anemia : 960,08 zł		10 581,50 zł	
BOC/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		8 461,41 zł	
	Minimalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	TPV/PR Wcześniej nieleczeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR Nieleczeni: 49,1%		9 100,69 zł	
	Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu futility			9 925,79 zł	
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu futility	Wcześniej nieleczeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%		8 803,15 zł	
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 24,05 zł* Świąd: 70,32 zł* Anemia : 960,08 zł*		8 902,48 zł	
	<b>Osoby uprzednio nieleczone, TT, F2, perspektywa wspólna</b>				
	TPV/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 514,54 zł
Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)		TPV/PR Wcześniej nieleczeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR Nieleczeni: 49,1%		10 567,35 zł	
Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu futility				10 460,54 zł	
Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu futility		Wcześniej nieleczeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%		10 510,02 zł	
Minimalne koszty działań niepożądanych		Wysypka: 27,99 zł Świąd: 236,08 zł Anemia : 995,87 zł		10 583,48 zł	
BOC/PR		Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		8 461,31 zł
	Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	TPV/PR Wcześniej nieleczeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR Nieleczeni: 49,1%		8 769,70 zł	
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu futility	Wcześniej nieleczeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%		8 803,04 zł	

Komparator	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów	Cena progowa	
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 27,99 zł Świąd: 236,08 zł Anemia : 995,87 zł		8 902,67 zł	
<b>Osoby uprzednio leczone, F2, perspektywa płatnika</b>					
TPV/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 263,88 zł	
	Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	Wcześniej leżeni: Z nawrotem: 40,0% Z odpowiedzią częściową: 34,6% Bez odpowiedzi: 25,3%		10 271,37 zł	
	Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	TPV/PR Wcześniej nieleżeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR Nieleżeni: 49,1%		10 238,17 zł	
	Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu fitylity				9 643,24 zł
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu fitylity	Wcześniej nieleżeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%			9 878,31 zł
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 24,05 zł Świąd: 70,32 zł Anemia : 960,08 zł			10 233,75 zł
BOC/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 645,37 zł	
	Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	Wcześniej leżeni: Z nawrotem: 40,0% Z odpowiedzią częściową: 34,6% Bez odpowiedzi: 25,3%		10 263,55 zł	
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu fitylity	Wcześniej nieleżeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%			10 303,72 zł
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 24,05 zł Świąd: 70,32 zł Anemia : 960,08 zł			10 661,73 zł
<b>Osoby uprzednio leczone, F2, perspektywa wspólna</b>					
TPV/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	<u>Populacja wcześniej nieleczona</u> F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% <u>Populacja wcześniej leczona</u> F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 267,68 zł	
	Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	Wcześniej leżeni: Z nawrotem: 40,0% Z odpowiedzią częściową: 34,6% Bez odpowiedzi: 25,3%		10 275,11 zł	
	Maksymalne odsetki chorych ze skróconą terapią trójlekową (RGT)	TPV/PR Wcześniej nieleżeni: 63,4% Z nawrotem: 73,0% BOC/PR Nieleżeni: 49,1%			10 241,96 zł
	Nieuwzględnienie przerwania leczenia z powodu fitylity				9 646,75 zł
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu fitylity	Wcześniej nieleżeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%			9 882,01 zł

Komparator	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów	Cena progowa
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 27,99 zł Świąd: 236,08 zł Anemia: 995,87 zł		10 235,99 zł ( )
BOC/PR	Rozkład stopni włóknienia: z badań RCT	Populacja wcześniej nieleczona F0-2: 73,8% F3: 15,8% F4: 10,4% Populacja wcześniej leczona F0-2: 61,3% F3: 21,8% F4: 16,8%		10 645,99 zł ( )
	Struktura rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: z badań RCT	Wcześniej leczeni: Z nawrotem: 40,0% Z odpowiedzią częściową: 34,6% Bez odpowiedzi: 25,3%		10 264,14 zł ( )
	Minimalne odsetki chorych przerywających SMV/PR z powodu futility	Wcześniej nieleczeni: 2,5% Z nawrotem: 1,5% Z częściową odpowiedzią: 5,4% Z brakiem odpowiedzi: 15,5%		10 304,32 zł ( )
	Minimalne koszty działań niepożądanych	Wysypka: 27,99 zł Świąd: 236,08 zł Anemia: 995,87 zł		10 661,76 zł ( )

\*perspektywa płatnika publicznego; \*\*perspektywa wspólna

#### 4.5.2. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4

Jako wariant podstawowy analizy ekonomicznej dla porównania terapii SMV/PR z PR u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym HCV o genotypie 4 wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności. W wariancie dodatkowym przedstawiono oszacowania wynikające z zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

#### Porównanie terapii SMV/PR z PR

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych dla terapii SMV/PR w porównaniu z PR.

Tabela 40. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SMV/PR z PR w dożywnym horyzoncie czasowym

Populacja	Efekty zdrowotne	SMV/PR	PR
Wcześniej nieleczona	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,745	11,587
Wcześniej leczona		12,792	11,327

Tabela 41. Zestawienie kosztów dla porównania SMV/PR z PR w dożywnym horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Populacja	Kategoria kosztów	SMV/PR	PR
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Populacja wcześniej nieleczona	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>100 469,50 zł</b> <b>(77 548,08 zł)</b>
	SMV		0,00 zł
	PR	29 433,42 zł (17 972,71 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej leczona	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>108 649,94 zł</b> <b>(85 728,53 zł)</b>
	SMV		0,00 zł
	PR	46 855,07 zł (28 610,76 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>			
Populacja wcześniej nieleczona	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>111 475,37 zł</b> <b>(88 553,96 zł)</b>
	SMV		0,00 zł
	PR	29 433,42 zł (17 972,71 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)
Populacja wcześniej	Koszty całkowite, w tym koszty:		<b>123 252,18 zł</b> <b>(100 330,77 zł)</b>

Populacja	Kategoria kosztów	SMV/PR	PR
leczona	SMV		0,00 zł
	PR	46 855,07 zł (28 610,76 zł)	58 866,84 zł (35 945,42 zł)

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Populacja	Parametr	vs PR
Wcześniej nieleczona	Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 1,158
Wcześniej leczona		QALY: 1,465
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Wcześniej nieleczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	65 245,47 zł/QALY
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	60 983,11 zł/QALY
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Wcześniej nieleczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	60 253,50 zł/QALY
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	ICUR [zł/QALY]	55 759,93 zł/QALY

W populacji z WZW typu C spowodowanej zakażeniem wirusem HCV o genotypie 4, według modelu wnioskodawcy wykazano, że zastosowanie schematu zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryne (SMV/PR) zamiast peginterferonu alfa i rybawiryny (PR), wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej (w obu wariantach) w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W populacji dotąd nieleczonej, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 65 245,47 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 60 253,50 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

W populacji uprzednio leczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR, współczynnik ICUR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 60 983,11 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 55 759,93 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

Wnioskowana technologia nie przekraczała zatem progu opłacalności (jest efektywna kosztowo).

#### **Dodatkowe oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4 wynikające z zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**

Tabela 43. Wyniki analizy wnioskodawcy dot. okoliczności z art. 13 - SMV/PR z PR, genotyp 4

Populacja	Parametr	vs PR
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Wcześniej nieleczona F2	Różnica kosztów [zł]	
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	13 810,50 zł/QALY
	CUR PR [zł/QALY]	8 670,77 zł/QALY (6 692,59 zł/QALY)
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	15 476,45 zł/QALY
	CUR PR [zł/QALY]	9 591,77 zł/QALY (7 568,23 zł/QALY)



Populacja	Parametr	vs PR
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Wcześniej nieleczona F2	Różnica kosztów [zł]	
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	14 220,53 zł/QALY
	CUR PR [zł/QALY]	9 620,60 zł/QALY (7 642,43 zł/QALY)
Wcześniej leczona	Różnica kosztów [zł]	
	CUR SMV/PR [zł/QALY]	16 019,86 z zł/QALY
	CUR PR [zł/QALY]	10 880,87 zł/QALY (8 857,34 zł/QALY)

Dla porównania schematu leczenia zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryne (SMV/PR) ze schematem zawierającym peginterferon alfa+rybawiryne (PR) efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) są takie same, schematy te natomiast różnią się wielkością ponoszonych kosztów.

Według modelu wnioskodawcy w populacji wcześniej nieleczonej terapia SMV/PR jest bardziej kosztowna od terapii PR – w perspektywie płatnika publicznego o [redacted] (z RSS: o [redacted] zł), a w perspektywie wspólnej o [redacted] (z RSS o: [redacted]). Według modelu wnioskodawcy w populacji wcześniej leczonej terapia SMV/PR jest bardziej kosztowna od terapii PR – w perspektywie płatnika publicznego o [redacted] (z RSS: o [redacted]), a w perspektywie wspólnej [redacted] (z RSS o: [redacted]).

#### 4.5.2.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio nieleczonej w wariancie 1 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 13 732,92 zł (z RSS: [redacted]) zaś z perspektywy wspólnej 14 157,67 zł (z RSS: [redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio leczonej wynosi z perspektywy płatnika publicznego 15 417,21 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej 15 979,45 zł (z RSS: [redacted]).

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Oszacowana cena maksymalna produktu leczniczego Olysio wyniosła w wariancie bez RSS od [redacted] zł do [redacted], natomiast w wariancie z RSS od [redacted] do [redacted] w zależności od analizowanej populacji oraz perspektywy.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego

Populacja	Cena maksymalna bez RSS	Cena maksymalna z RSS
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Wcześniej nieleczona	[redacted]	[redacted]
Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</b>		
Wcześniej nieleczona	[redacted]	[redacted]
Wcześniej leczona F2	[redacted]	[redacted]

## 4.5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w genotypie 4

Ze względu na obszerność przedstawionych danych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w poniższej tabeli wskazano jedynie wybrane, konserwatywne scenariusze analizy wrażliwości, tj. najistotniejsze z punktu widzenia płatnika publicznego, w których zmiana parametrów wejściowych działa na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Całość wyników dostępna jest w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W analizie kosztów-użyteczności wskazano jedynie te scenariusze, w których współczynnik ICUR w wersji bez RSS różnił się względem uzyskanego w analizie podstawowej o +30%.

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w analizie użyteczności-kosztów (SMV/PR vs PR)

Populacja	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Osoby uprzednio nieleczone	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	SVR: alternatywna analiza MAIC (RESTORE i Kamal 2011)	93,00% SMV/PR 70,6% PR	100 964,09 zł/QALY	+55%	10 204,54 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	91 383,25 zł/QALY	+40%	10 871,95 zł
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	85 796,67 zł/QALY	+31%	11 295,79 zł
	<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy</b>				
	SVR: alternatywna analiza MAIC (RESTORE i Kamal 2011)	93,00% SMV/PR 70,6% PR	96 010,00 zł/QALY	+59%	10 495,86 zł
	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3	0,025	85 285,62 zł/QALY	+42%	11 253,02 zł
	Dyskontowanie	5% (koszty) 5% (wyniki)	79 232,30 zł/QALY	+31%	11 720,54 zł
	Horyzont modelu	30 lat	78 256,11 zł/QALY	+30%	11 881,61 zł
	Osoby uprzednio leczone	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
SVR: alternatywna analiza MAIC (RESTORE i Kamal 2011)		93,00% SMV/PR 70,6% PR	80 641,06 zł/QALY	+32%	12 441,62 zł
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3		0,025	78 423,64 zł/QALY	+29%	12 635,47 zł
Dyskontowanie		5% (koszty) 5% (wyniki)	80 255,60 zł/QALY	+32%	12 326,24 zł
Horyzont modelu		30 lat	79 821,68 zł/QALY	+31%	12 449,83 zł
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy</b>					
SVR: alternatywna analiza MAIC (RESTORE i Kamal 2011)		93,00% SMV/PR 70,6% PR	75 450,74 zł/QALY	+35%	12 885,73 zł
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2→F3		0,025	72 358,18 zł/QALY	+30%	13 155,08 zł
Dyskontowanie		5% (koszty) 5% (wyniki)	73 381,74 zł/QALY	+32%	12 888,48 zł
Horyzont modelu		30 lat	73 578,47 zł/QALY	+32%	12 974,32 zł

## 4.5.3. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Olysio (symeprewir) we wskazaniu leczenia przewlekłego WZW typu C”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą oszacowań populacyjnych w scenariuszu aktualnym i nowym były dane i prognozy dotyczące liczby zrefundowanych tygodni terapii peginterferonów alfa (dane NFZ DGL). Następnie na podstawie danych uzyskanych z przeglądu literatury oraz od ekspertów dotyczących długości terapii WZW typu C spowodowanych genotypami 1-4, udziałów w liczbie leczonych i zużyciu leków, rozpowszechnienia genotypu 1 (w tym polimorfizmu NS5 Q80K w genotypie 1a), odsetków osób leczonych po raz pierwszy oraz uprzednio leczonych, odsetków osób z poszczególnymi stopniami włóknienia wątroby itp. obliczono liczbę pacjento-terapii w scenariuszu aktualnym i nowym.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

#### Horyzont czasowy

Oszacowania przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasu (obejmującym okres od II. półrocza 2015 r. do I. półrocza 2017 roku).

#### Kluczowe założenia

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

- kategoria odpłatności: lek dostępny w ramach programu lekowego, wydawany pacjentowi bezpłatnie,
- kwalifikacja do grupy limitowej: utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej,
- przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany lek: na podstawie opinii ekspertów i aktualnych oszacowań dotyczących wielkości refundacji TPV i BOC założono stopniowe przejmowanie udziałów w rynku na poziomie:
  - ✓ [ ] udziałów TPV i BOC w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio nieleczonej z HCV o genotypie 1;
  - ✓ [ ] udziałów TPV i BOC w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio leczonej z HCV o genotypie 1;
  - ✓ [ ] udziałów PR w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio leczonej i nieleczonej z HCV o genotypie 1 i 4.

#### Koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń swojej analizy.

### 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wpływu na budżet dla łącznej populacji obejmującej osoby uprzednio leczone, bez podziału na wcześniejszą odpowiedź na leczenie, przy czym ze względu na dostępność danych, takie podejście jest uzasadnione.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie	TAK	Oszacowania przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasu (obejmującym okres od II. półrocza 2015 r. do I. półrocza 2017 roku).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?		
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?	?	Wartości prognozowanych poziomów zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV+PR w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym są identyczne z przyjętymi w wariancie podstawowym (dla TPV+PR oraz BOC+PR), co jest niezgodne z założeniami przedstawionymi przez ekspertów w ramach analizy wnioskodawcy. Wnioskodawca nie tłumaczy takiego założenia. Ponadto założenie w wariancie maksymalnym przejęcia udziałów PR w genotypie 1 i 4 wydaje się przeszacowane ze względu na fakt, że część populacji może mieć przeciwwskazania do stosowania SMV. W przedstawionych w ramach analizy wnioskodawcy oszacowaniach ekspertów, w wariancie maksymalnym wskazano
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Patrz komentarz pod tabelą.
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	Założono utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Wydaje się, iż koszty działań leczenia zdarzeń niepożądanych w charakterze neutropenii są niedoszacowane, szczególnie na tle kosztów leczenia innych zdarzeń niepożądanych.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie uzasadniono.
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?	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wartości prognozowanych poziomów zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV+PR w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym są identyczne z przyjętymi w wariancie podstawowym (dla TPV+PR oraz BOC+PR), co jest niezgodne z założeniami przedstawionymi przez ekspertów w ramach analizy wnioskodawcy. Wnioskodawca nie tłumaczy takiego założenia.</li> <li>✓ Założenie w wariancie maksymalnym przejęcia udziałów PR w genotypie 1 i 4 wydaje się przeszacowane ze względu na fakt, że część populacji może mieć przeciwwskazania do stosowania SMV. W przedstawionych w ramach analizy wnioskodawcy oszacowaniach ekspertów, w wariancie maksymalnym wskazano także inną wartość -</li> <li>✓ Założona w analizie długość trwania terapii PR wyniosła 44 tygodnie, a nie 48 – jak wskazuje program lekowy. Zmiana długość trwania terapii PR na 48 tygodni powoduje jednak zmniejszenie kosztów inkrementalnych, bez wpływu na wysokość finansowania SMV.</li> </ul>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Jednoczesna korekta długości trwania terapii na 48 tygodni (zgodnie z programem lekowym) oraz udziałów przejmowania rynku PR przez SMV/PR na [redacted] (zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną w ramach analizy wnioskodawcy) powoduje co prawda zmniejszenie wydatków inkrementalnych, jednakże koszty jakie musi ponieść NFZ na refundację SMV są większe.</li> <li>✓ prawdopodobieństwo przejść ze stanu przeszczepienie wątroby (rok 1)→zgon zgodne z wartością deklarowaną w analizie papierowej i zgodną z obliczeniami wynosi 0,157 a nie 0,152 jak błędnie wpisano w modelu (uwaga ta także odnosi się do modelu analizy ekonomicznej), jednakże nie ma to wpływu na wynik analizy.</li> </ul>

### **Komentarz Analityków dotyczący oszacowania populacji**

Według wnioskodawcy, liczba osób otrzymujących świadczenie „Leki w programie lekowym - leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” wyniosła 7 111 w 2013 r. (NFZ Uchwała 5/2014) oraz 4 977 w pierwszej połowie 2014 r. (NFZ Uchwała 20/2014). Według danych przekazanych Agencji przez NFZ na potrzeby raportu nr AOTM-OT-4351-35/2014, całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym zrealizowano świadczenie w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” wyniosła:

- w 2012 r. – 6 962
- w 2013 r. – 7 135
- w 2014 r. (dane od stycznia do września) – 6 708.

W analizie wpływu na budżet podkreślono, że „są to wartości zsumowane dla poszczególnych komórek organizacyjnych, co może prowadzić do przeszacowania liczby unikalnych chorych w przypadku rozliczenia świadczenia u jednego chorego w kilku komórkach (np. poradni chorób zakaźnych i oddziału chorób zakaźnych). Powyższe liczebności uwzględniają zarówno chorych rozpoczynających leczenie w danym roku, jak i kontynuujących leczenie z poprzedniego roku, co dodatkowo utrudnia przełożenie na liczbę pełnych terapii”.

W analizie wpływu na budżet w ramach obliczeń wykorzystano liczbę pacjento-terapii, nie zaś liczbę pacjentów. Pacjento-terapię oznaczają liczbę osób rozpoczynających i kończących pełen kurs leczenia w danym roku. Na podstawie danych z raportu *SMPT 2012* oszacowano, że liczba osób rozpoczynających i kończących leczenie w danym roku otrzymujących pełną terapię w odniesieniu do całkowitej liczby osób leczonych w danym roku wynosi 50%. Agencja akceptuje takie podejście, należy jednak podkreślić ograniczenie takiego założenia (dane *SMPT 2012* są dostępne tylko dla 3 ośrodków w Polsce realizujących program leczenia przewlekłego WZW typu C).

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące populacji osób z przewlekłym WZW typu C oraz pacjentów kwalifikujących się do terapii symeprewirem wg zapisów wnioskowanego programu lekowego. Zdaniem ekspertów liczba osób, u których produkt Olysio mógłby być stosowany po objęciu go refundacją wynosi od 700 do nawet 8 tys.

**Tabela 47. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów na prośbę Agencji**

Ekspert	Dane epidemiologiczne
prof. dr hab. n. med. <b>Krzysztof Simon</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. dolnośląskie)	<b>700-800</b>
Prof. dr hab. n.med. <b>Magdalena Figlerowicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. wie kopolskie)	„W Wielkopolsce leczonych jest około <b>160</b> pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby C rocznie. W Wielkopolsce chorych wymagających terapii z zastosowaniem symeprewiru, może być rocznie około <b>40</b> .”
[redacted]	„[...] kryteria włączenia do terapii z symeprewirem spełnia dla punktu [po niepowodzeniu wcześniejszej terapii] około <b>4 000</b> osób; natomiast dla punktu [pacjenci wcześniej nieleczeni z TT i CT dla IL-28B oraz z co najmniej 2 stopniem włóknienia] to <b>4 000</b> osób.”
[redacted]	<b>1850</b> osób ze wskazaniem do terapii lekiem Olysio; 360 nowych przypadków w ciągu roku; 1500 osób, u których lek Olysio byłby stosowany po objęciu refundacją.

Oszacowana w analizie wpływu na budżet liczba rocznych pacjento-terapii przeciwwirusowych wynosi 2 962, z czego 2 370 przypada na populację z genotypem 1, a 148 na chorych z genotypem 4 wirusa. Ostatecznie, prognozowana liczebność populacji docelowej dla produktu Olysio w ramach

wnioskowanego programu lekowego wynosi [redacted] osób, z czego [redacted] chorych spełnia obecne wskazania refundacyjne dla refundowanych inhibitorów proteazy (telaprewiru i boceprewiru).

Szczegółowe oszacowania liczebności pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Liczebność populacji docelowej dla symeprewiru według wnioskodawcy

Parametr	Roczna liczebność	W tym:	
		Aktualnie leczeni dwulekowo (PR)	Aktualnie leczeni trójlekowo (TPV+PR lub BOC+PR)
Genotyp 1, wcześniej nieleczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Genotyp 1, uprzednio leczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Genotyp 4, wcześniej nieleczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Genotyp 4, uprzednio leczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Genotyp 1, wcześniej nieleczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>RAZEM</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej według wnioskodawcy.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba					
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	170-200 tys. osób					
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	<b>Razem:</b> [redacted] [redacted] (genotyp 1), [redacted] (genotyp 4)					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Wariant	Genotyp	Rok 1		Rok 2	
			Liczba	Razem	Liczba	Razem
	podstawowy	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	minimalny	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariantcie bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
  - ✓ 59 357 116 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 47 226 826 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 66 701 529 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:
  - ✓ 78 842 541 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 62 730 187 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 88 597 938 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym.

Szczegółowe wartości z podziałem na genotypy wirusa HCV oraz pacjentów wcześniej leczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant bez RSS): koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]

Schemat		Rok 1				Rok 2			
		Genotyp 1		Genotyp 4		Genotyp 1		Genotyp 4	
		Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni
Wariant podstawowy	Scen. istniejący	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750
	Scen. nowy	115 836 953	141 624 887	7 111 509	5 692 849	130 328 635	144 341 805	8 326 663	6 754 521
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio	70 128 427	57 290 381	4 703 871	3 443 905	93 149 799	76 097 350	6 248 032	4 574 452
	Różnica nowy vs istniejący	<b>44 145 016</b>	<b>8 276 362</b>	<b>3 701 639</b>	<b>3 234 099</b>	<b>58 636 698</b>	<b>10 993 280</b>	<b>4 916 792</b>	<b>4 295 771</b>
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)	<b>59 357 116</b>				<b>78 842 541</b>			
Wariant minimalny	Scen. istniejący	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750
	Scen. nowy	108 512 308	137 769 552	6 700 216	5 153 833	120 599 496	139 220 863	7 780 352	6 038 559
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio	58 051 756	46 067 969	4 181 219	2 869 921	77 108 665	61 190 907	5 553 806	3 812 043
	Różnica nowy vs istniejący	<b>36 820 371</b>	<b>4 421 027</b>	<b>3 290 345</b>	<b>2 695 082</b>	<b>48 907 559</b>	<b>5 872 337</b>	<b>4 370 482</b>	<b>3 579 809</b>
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)	<b>47 226 826</b>				<b>62 730 187</b>			
Wariant maksymalny	Scen. istniejący	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750	71 691 937	133 348 525	3 409 871	2 458 750
	Scen. nowy	120 851 481	143 184 136	7 522 802	6 052 193	136 989 304	146 412 915	8 872 973	7 231 829
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio	76 625 142	59 062 589	5 226 523	3 826 562	101 779 220	78 451 329	6 942 257	5 082 724
	Różnica nowy vs istniejący	<b>49 159 544</b>	<b>9 835 610</b>	<b>4 112 932</b>	<b>3 593 443</b>	<b>65 297 367</b>	<b>13 064 390</b>	<b>5 463 102</b>	<b>4 773 079</b>
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)	<b>66 701 529</b>				<b>88 597 938</b>			

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant z RSS): koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]

Schemat		Rok 1				Rok 2			
		Genotyp 1		Genotyp 4		Genotyp 1		Genotyp 4	
		Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni
Wariant podstawowy	Scen. istniejący								
	Scen. nowy								
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio								
	Różnica nowy vs istniejący								
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)								
Wariant minimalny	Scen. istniejący								
	Scen. nowy								
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio								
	Różnica nowy vs istniejący								
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)								
Wariant maksymalny	Scen. istniejący								
	Scen. nowy								
	Scen. nowy - koszt refundacji Olysio								
	Różnica nowy vs istniejący								
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)								



### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na stwierdzone rozbieżności w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dotyczące:

- ✓ wartości prognozowanych poziomów zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV+PR w scenariuszu nowym w wariantcie maksymalnym, które są identyczne z przyjętymi w wariantcie podstawowym (dla TPV+PR oraz BOC+PR), co jest niezgodne z założeniami przedstawionymi przez ekspertów w ramach analizy wnioskodawcy,
- ✓ założenia w wariantcie maksymalnym przejęcia udziałów PR w genotypie 1 i 4, co wydaje się być wartością przeszacowaną ze względu na fakt, że część populacji może mieć przeciwwskazania do stosowania SMV. W przedstawionych w ramach analizy wnioskodawcy, oszacowaniach ekspertów w wariantcie maksymalnym wskazano także inną wartość, tj. [redacted]
- ✓ założenia w analizie długość trwania terapii PR - 44 tygodnie, a nie 48 tygodni - jak wskazuje program lekowy.

Wykonano obliczenia korygujące dla wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet z wykorzystaniem przejmowania udziałów w rynku terapii trójlekowej przez SMV/PR zgodnie z oszacowaniami ekspertów przedstawionymi w ramach analizy wnioskodawcy oraz przy założeniu przejmowania udziałów terapii dwulekowej na poziomie [redacted] co też jest zgodne z oszacowaniami ekspertów, a także przy skorygowanej długości trwania terapii dwulekowej – 48 tygodni (co jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego). Jakkolwiek należy podkreślić, że założenie przejmowania udziałów w rynku na podstawie opinii ekspertów obarczone są niepewnością.

Jednoczesna korekta długości trwania terapii PR na 48 tygodni, korekta udziałów przejmowania rynku PR przez SMV/PR na [redacted] (zgodnie z opinią ekspertów) a także korekta udziałów przejmowania rynku terapii trójlekowej powoduje zmniejszenie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego (wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym przedstawia tabela poniżej).

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet bez RSS (z RSS): koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]

Schemat		Rok 1				Rok 2			
		Genotyp 1		Genotyp 4		Genotyp 1		Genotyp 4	
		Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej leczeni
Wariant maksymalny	Scen. istniejący	75 474 409	134 434 804	3 705 810	2 675 420	75 474 409	134 434 804	3 705 810	2 675 420
	Scen. nowy	116 859 386	140 330 314	7 206 929	5 762 710	130 445 018	142 265 659	8 356 256	6 776 188
	Scen. nowy - koszt refundacji Olyso	72 460 024	69 101 953	4 703 871	3 443 905	96 246 800	91 786 360	6 248 032	4 574 452
	Różnica nowy vs istniejący	41 384 977	5 895 510	3 501 119	3 087 290	54 970 609	7 830 855	4 650 447	4 100 768
	Różnica nowy vs istniejący (łącznie genotyp 1 i 4)	53 868 896,08				71 552 679			

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 53. Uwagi do zapisów programu lekowego wskazane w opiniach ekspertów

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
prof. dr hab. n. med. <b>Krzysztof Simon</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. dolnośląskie)	„Aktualny program w kontekście nowych technologii lekowych jest anachroniczny merytorycznie, do tego uniemożliwia leczenie osób bezwzględnie wymagających takiej terapii (terapii antyHCV) z uwagi na zaawansowanie choroby wątroby”
Prof. dr hab. n.med. <b>Magdalena Figlerowicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. wielkopolskie)	„Załączony projekt programu terapeutycznego przewiduje korzystne zmiany w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (wprowadzenie simeprewiru).”
[REDAKTOWANE]	„W załączonym projekcie programu terapeutycznego część dotycząca leczenia z zastosowaniem symeprewiru została dołączona do wcześniej obowiązującego programu terapii zakażenia HCV. W związku z tym powielane są błędne założenia programu aktualnie funkcjonującego z zastosowaniem genotypowania IL-28B i leczeniem pacjentów z układem TT. Dobrze w części z symeprewirem rozszerzono tę populację o chorych z układem CT. Oczywiście najlepiej byłoby w ogóle zrezygnować z oznaczania IL-28B, co sugerują wszystkie komitety doradcze, w tym Polska Grupa Ekspertów HCV, ale jeżeli już to takie poszerzenie leczonych jest w pełni zasadne. Moim zdaniem powinno się również zrezygnować z zapisu o drugim stopniu włóknienia „w skali Scheuer’a”, gdyż ta skala praktycznie nie jest używana w większości ośrodków w Polsce i należy zastąpić zapisem „w skali pięciostopniowej”.
[REDAKTOWANE]	„Rozszerzenie programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” o nowy lek, a także rozszerzenie wskazań do leczenia trójlekowego oceniam pozytywnie i popieram, jednakże pragnę przedstawić następujące uwagi: 1) Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym pierwszej generacji (telaprewir i boceprewir) powinny być stopniowo zastępowane przez nowe substancje czynne o większej skuteczności i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych i grup eksperckich (EASL, AASLD, Polska Grupa Ekspertów HCV). Docelowo powinny być stosowane wyłącznie schematy złożone z leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (bez interferonu), ze względu na bardzo wysoką skuteczność (bliską 100%), bardzo korzystny profil bezpieczeństwa i krótki czas trwania.

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
	<p>2) <u>Nie należy stosować różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a pacjentami z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia w kwestii zaawansowania włóknienia kwalifikującego do udziału w programie lekowym.</u> Nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego dla określenia wymogu włóknienia F&gt;2 dla pacjentów dotychczas nieleczonych.</p> <p>3) <u>Należy znieść wymóg wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z genotypami 1 lub 4.</u> Zgodnie z rekomendacjami EASL stopień uszkodzenia wątroby należy oceniać w pierwszej kolejności metodami nieinwazyjnymi, z pozostawieniem biopsji jedynie jako metody rozstrzygającej ewentualne wątpliwe wyniki tych testów. Zapis programu terapeutycznego różnicujący ocenę stopnia włóknienia u chorych z genotypem 2 i 3 (dopuszczalne metody nieinwazyjne) w stosunku do chorych z genotypem 1 lub 4 (konieczna biopsja) jest niezrozumiały zarówno z medycznego jak i logicznego punktu widzenia. Genotyp jest właściwością wirusa i w żaden sposób nie wpływa na ocenę włóknienia wątroby „gospodarza”. W dobie rozwoju i coraz lepszej dostępności metod nieinwazyjnych utrzymywanie wymogu wykonania zabiegu, który może wiązać się z powikłaniami, niekiedy nawet zagrażającymi życiu pacjenta, a także niesie ze sobą wysokie koszty hospitalizacji pacjenta (co nie jest bez znaczenia w systemie opieki zdrowotnej borykającym się z problemami finansowymi), wydaje się niepotrzebne.</p> <p>4) <u>Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” powinien być rozszerzony także o możliwość zastosowania terapii trójlekowej u chorych z genotypem 1L28B C/C.</u> Geny pacjenta nie powinny decydować o kwalifikacji do gorszej lub lepszej terapii. <u>Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV nie powinni otrzymywać terapii dwulekowej, ponieważ terapii takiej nie rekomenduje obecnie żadne towarzystwo naukowe.</u> Terapia dwulekowa w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV powinna zniknąć z programu lekowego.</p> <p>5) <u>Należy dążyć do jak najszybszego wprowadzenia do refundacji schematów terapeutycznych niezawierających interferonu z uwagi na ich istotnie wyższą (zbliżoną do 100 %) skuteczność, bezpieczeństwo dla pacjenta oraz krótki okres trwania terapii.</u> Liczna grupa chorych, u których zastosowanie interferonu jest niemożliwe ze względu na bezwzględne przeciwwskazania lub zbyt zaawansowaną chorobę wątroby pozostaje obecnie BEZ ŻADNEJ OPCJI TERPEUTYCZNEJ, podczas gdy leki stosowane w tych schematach są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Nie powinno się opóźniać wprowadzenia nowych terapii. Zdesperowani pacjenci i ich bliscy prowadzą zbiórki na zakup nowych terapii, zaciągają kredyty by móc kupić lek swoim bliskim. Tymczasem w systemie wydawane są środki na terapie o bardzo niskiej skuteczności leczenia. Ponadto eliminując możliwość wykorzystywania podczas kwalifikacji do leczenia, wyników badań nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby - nawet na koszt pacjenta - jest przykładem kolejnej niegospodarności.”</p>

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych produktów leczniczych, tj. Herceptin (trastuzumab), MabThera (rytuksymab) i Enbrel (etanercept), które są obecnie finansowane w ramach odrębnych grup limitowych. Zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem MZ leki te są refundowane w ramach różnych programów lekowych i dostępne dla pacjenta bezpłatnie. W związku z wygaśnięciem ochrony patentowej dla produktów leczniczych Herceptin i MabThera oraz zakładaną utratą ochrony patentowej dla produktu Enbrel (w I. półroczu 2015 r.), wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych (w analizie wnioskodawcy dane dotyczące ochrony patentowej zostały zaczerpnięte z publikacji *Mullard 2012* oraz *Ratajczak 2013*). W analizie przyjęto założenie, że nowy odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od obecnego preparatu, zgodnie z zapisem Ustawy refundacyjnej.

Po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla proponowanych produktów leczniczych, limit refundacji obniży się o 4,60 PLN za każdą zrefundowaną jednostkę [mg] trastuzumabu, o 3,21 PLN rytuksymabu oraz o 5,24 PLN etanerceptu. Poniższa tabela przedstawia prognozowane uwolnienie środków wynikających z wprowadzenia refundowanych odpowiedników wyżej wymienionych substancji.

**Tabela 54. Prognozowane uwolnione środki związane z wprowadzeniem refundowanych odpowiedników produktów leczniczych Herceptin, MabThera oraz Enbrel [PLN]**

Lek	Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego)	Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego	Uwolnione środki [PLN/rok]
Trastuzumab (Herceptin)	259 393 153	194 544 865	64 848 288
Rytuksymab (MabThera)	208 248 761	156 186 571	52 062 190
Etanercept (Enbrel)	91 125 944	68 344 458	22 781 486
<b>RAZEM</b>			<b>139 691 965</b>

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników wyżej wymienionych produktów leczniczych wynosi 139,7 mln PLN i jest wystarczająca do pokrycia inkrementalnych kosztów związanych z wprowadzeniem refundacji Olysio oszacowanych w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet (koszty te wynoszą w wariantcie bez RSS (z RSS) w 1. roku finansowania programu lekowego 66,7 mln PLN [redacted]), zaś w 2. roku finansowania programu lekowego 88,6 mln PLN [redacted].

## 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 5 rekomendacji refundacyjnych (Wielka Brytania - NICE z 2015 r., Kanada - CADTH z 2014 r., Australia - PBAC z 2014 r., Szkocja - SMC z 2014 r., Francja - HAS z 2014 r., odnoszących się do finansowania leku Olysio (simeprevir), jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie opowiadały się za finansowaniem simepreviru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1 (CADTH 2014, PBAC 2014) oraz 1 i 4 (NICE 2015).

**Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2015 rok (Wielka Brytania)	Objęcie refundacją leku Olysio w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych spowodowanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 i 4	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><b>Zalecenia:</b> NICE rekomenduje refundowanie leku Olysio (simepreviru) w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jako opcję leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych zakażonych wirusem o genotypie 1 i 4.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u osób z przewlekłym WZW C spowodowanym HCV o genotypie 1 <u>dotąd nieleczonych</u> terapia SIM/PR dominowała nad TPV/PR i BOC/PR (tj. była bardziej efektywna i mniej kosztowna). Wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii simeprevir+peginterferon alfa+rybawiryna z peginterferonem alfa+rybawiryną</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>wyniosła 14 206 £/QALY,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób z przewlekłym WZW C spowodowanym HCV o genotypie 1 <u>uprzednio leczonych</u> terapia SIM/PR terapia SIM/PR dominowała nad TPV/PR i BOC/PR. Wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii simeprevir+peginterferon alfa+rybawiryna z peginterferonem alfa+rybawiryną wyniosła 9 793 £/QALY,</li> <li>• u osób z przewlekłym WZW C spowodowanym HCV o genotypie 4 wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii simeprevir+peginterferon alfa+rybawiryna z peginterferonem alfa+rybawiryną wyniosła 11 662 £/QALY dla osób dotąd nieleczonych i 8 896 £/QALY dla osób uprzednio leczonych.</li> </ul>
CADTH 2014 rok (Kanada)	Objęcie refundacją leku Olysio w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  <b>Zalecenia:</b>  CDEC (ang. <i>the Canadian Drug Expert Committee</i>) rekomenduje refundowanie ze środków publicznych leku Olysio (simeprevir) w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 u osób dorosłych z wyrównaną marskością wątroby (ang. <i>compensated liver disease</i>), gdy spełnione są następujące kryteria i wymagania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ wykrywalny poziom HCV RNA przez 6 miesięcy,</li> <li>✓ stopień włóknienia wątroby F2, F3 lub F4,</li> <li>✓ pacjenci z mutacją Q80K w sekwencji NS3 proteazy nie powinni być leczeni simeprevirem.</li> </ul> </li> <li>• Wymagania: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pacjenci muszą mieć wykonane oznaczenie mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy,</li> <li>✓ pacjenci nie mogą otrzymać wcześniej pełnej terapii boceprevirem lub telaprevirem,</li> <li>✓ redukcja ceny – szacowany koszt terapii simeprevirem nie powinien przekraczać kosztów terapii aktualnie dostępnymi lekami antywirusowymi.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b>  1. W 5 RCT dotyczących osób wcześniej nieleczonych (QUEST-1, QUEST-2, PILLAR) i osób uprzednio leczonych (ASPIRE, PROMISE) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii SIM+pegINF alfa+RBV w porównaniu z placebo+pegINF alfa+RBV w odsetku osób osiągających SVR.  2. Dostępne dane są niewystarczające dla potwierdzenia, że terapia simeprevirem pozwala osiągać lepsze wyniki kliniczne niż terapia boceprevirem i telaprevirem u chorych z WZW C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, dlatego koszt terapii simeprevirem nie powinien przekraczać kosztu terapii aktualnie dostępnymi lekami antywirusowymi.  3. Dostępne dane wskazują, że simeprevir jest mniej skuteczny u osób zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 z mutacją Q80K w sekwencji NS3 proteazy.</p>
PBAC 2014 rok (Australia)	Objęcie refundacją leku Olysio w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  <b>Zalecenia:</b>  PBAC rekomenduje refundowanie simepreviru w połączeniu z peginterferonem i rybawiryną w leczeniu zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1 u osób dorosłych nieleczonych i uprzednio leczonych, którzy spełniają określone kryteria, z maksymalną refundowaną liczbą 6 opakowań, bez możliwości ponownej terapii.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  Rekomendacja oparta jest na podstawie wykazania nie gorszej (<i>non-inferiority</i>) efektywności terapii simeprevirem w porównaniu z terapią boceprevirem i telaprevirem. Kryteria umożliwiające leczenie w ramach programu (ang. <i>Highly Specialised Drugs Program</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci powinni otrzymywać leczenie w akredytowanej placówce medycznej,</li> <li>• pacjenci muszą mieć wyrównaną marskość wątroby (ang. <i>liver disease</i>),</li> <li>• leczenie musi być w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną,</li> <li>• pacjenci nie mogą otrzymywać wcześniejszego leczenia interferonem alfa albo peginterferonem alfa,</li> <li>• terapia simeprevirem musi być ograniczona do 12 tygodni,</li> <li>• leczenie musi zostać przerwane, jeżeli po 4 tygodniach poziom HCV RNA w osoczu wynosi 25 IU/ml lub więcej.</li> </ul>
SMC 2014 rok (Szkocja)	Objęcie refundacją leku Olysio w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  <b>Zalecenia:</b>  SMC rekomenduje stosowanie leku Olysio (simeprevir) w połączeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów</p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  W kilku podwójnie zaślepionych RCT III fazy, gdzie część terapii trójlekowej stanowił peginterferon alfa w połączeniu z rybawiryną, simeprevir wykazał:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyższą efektywność (<i>superiority</i>) nad placebo u osób wcześniej nieleczonych i u osób z nawrotem zakażenia,</li> <li>• nie gorszą (<i>non-inferiority</i>) efektywność w porównaniu z innymi lekami przeciwwirusowymi u osób uprzednio leczonych zakażonych genotypem 1 wirusa</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		HCV.
HAS 2014 rok (Francja)	Objęcie refundacją leku Olysio w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych w skojarzeniu z lekami zalecanymi według ChPL Olysio	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><b>Zalecenia:</b> Komisja opowiada się za umieszczeniem leku Olysio na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Zaproponowano poziom refundacji 65%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Olysio (simeprevir) jest jedną z nowych cząsteczek, która w połączeniu z sofosbuvirem może być opcją terapeutyczną dla większości pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, z lub bez pozawątrobowych manifestacji. W najbliższym czasie spodziewane jest wprowadzenie nowych leków i nowych strategii leczniczych. Dlatego Komisja chce ponownie ocenić lek w przyszłości.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	refundacja indywidualna	nie
Belgia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Bułgaria			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Chorwacja</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Cypr			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Czechy			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Dania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Estonia</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Finlandia	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
Francja			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Grecja</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Hiszpania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Holandia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Irlandia	tak	100%	brak	nie
Islandia	nie	nd	nd	nd
Liechtenstein			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Litwa</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Luksemburg			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Łotwa</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Malta			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Niemcy	tak	10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro)	brak	nie
Norwegia	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
<b>Portugalia</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Rumunia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
<b>Słowacja</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Słowenia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Szwajcaria			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Szwecja	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
<b>Węgry</b>			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Wielka Brytania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Włochy			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olysio jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w jednym kraju (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości krajów finansowanie leku Olysio jest ograniczone na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych i do refundacji indywidualnej. Jedynie w Niemczech i Irlandii nie występują ograniczenia refundacji. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), ze względu na fakt, iż na odnośnych rynkach nie występuje wnioskowana prezentacja leku.

## 11. Opinie ekspertów


### Opinie ekspertów klinicznych

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

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

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

Tabela 57. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Olysio (symeprewir) 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>prof. dr hab. n. med. <b>Krzysztof Simon</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. dolnośląskie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Skuteczny w kombinacji z PegIFNalfa+RBV w leczeniu zakażeń HCV genotyp 1 i 4 (bardziej skuteczny niż dotychczasowe terapie trójlekowe oparte na kombinacji PegIFNalfa+RBV+TPV/ BOC),</li> <li>•dobrze tolerowany, w porównaniu do BOC/TPV: znikoma liczba i nasilenie działań niepożądanych lub ubocznych, mniej interakcji lekowych, łatwiejsze dawkowanie leku (1 tab. dziennie),</li> <li>•lek zaakceptowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Naukowe już w 2014 (EASL i AASLD) jako jedno ze standardów leczenia zakażenia HCV o genotypie 1 (zwłaszcza b) oraz 4, w kombinacji z PegIFN+RBV lub w kombinacji bezinterferonowej z SOF+/-RBV - zarówno dla pacjentów uprzednio nieleczonych, nieskutecznie leczonych lub z/pwskazaniami do IFNalfa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nie nadaje się do samodzielnego stosowania,</li> <li>•możliwość leczenia jedynie pacjentów HCV o genotypie 1 (zwłaszcza b) oraz 4,</li> <li>•konieczność stosowania w schemacie z PegIFNalfa+RBV lub w schemacie bezinterferonowym - SOF+RBV,</li> <li>•skuteczność u pacjentów uprzednio nieleczonych w kombinacji z PegIFNalfa+RBV o 9% niższa (SVR 80%) niż podobnej kombinacji z SOF+PegIFNalfa+RBV(SVR-89%),</li> <li>•w przypadku osób z genotypem 1 HCV wymagane badanie polimorfizmu Q80K proteazy HCV,</li> <li>•mniejsza skuteczność w kombinacji z PegIFNalfa+RBV w reterapii pacjentów tzw. trudnych do leczenia czyli nie odpowiadających na leczenie (ok. 40%), lub częściowo odpowiadających na dotychczasowe leczenie (70%) terapią dwulekową PegIFNalfa+RBV w porównaniu ze schematem SOF+PegIFNalfa+RBV.</li> </ul>	<p>„O wszystkim powinna zdecydować cena produktu, który istotnie zwiększa skuteczność terapii u pacjentów zakażonych HCVG1 b i HCVG4 w kombinacji z PEGIFNalfa i RBV w porównaniu z dotychczasowymi terapiami wyjściowymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. u pacjentów uprzednio nieleczonych oraz</li> <li>2. u nieskutecznie leczonych terapią dwulekową PEGIFNalfa/RBV przede wszystkim w zaawansowanych postaciach choroby wątroby (nawrót zakażenia ale nie brak odpowiedzi czy częściowa odpowiedź na dotychczasowe leczenie).</li> </ol> <p>W pozostałych sytuacjach klinicznych szczególnie u pacjentów nie spełniających kryteriów bezpiecznej terapii schematami opartymi o IFNalfa są już lub będą na rynku - choć nie finansowane jak dotychczas w Polsce i w wielu innych krajach - bardziej skuteczne leki (Sovaldi ,Daclinzta) też do stosowania w kombinacjach lekowych lub kombinacja 3D Abbvie, a wkrótce kombinacje lekowe daclinzta /asunaprewir oraz kombinacja lekowa firmy MSD”.</p>
<p>Prof. dr hab. n.med. <b>Magdalena Figlerowicz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych (woj. wielkopolskie)</p>	<p>„Wprowadzenie symeprewiru do jednej z opcji leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. poprawi jakość i skuteczność terapii,</li> <li>2. będzie zgodne z rekomendacjami EASL (<i>European Association for the Study of the Liver</i>), najważniejszego w Europie towarzystwa zajmującego się leczeniem chorób wątroby”.</li> </ol>	<p>Brak.</p>	<p>„Leczenie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby jest kosztowne. Nieskuteczne terapie powodują konieczność stosowania kolejnych, co zwiększa koszty. Równocześnie pacjent przez wiele miesięcy jest poddawany procedurom medycznym, a choroba postępuje.</p> <p>Uważam zatem za właściwe wprowadzenie do programu terapeutycznego symeprewiru, zarówno z uwagi na jego wartość terapeutyczną, jak i z uwagi na racjonalne wydatkowanie środków publicznych. Lek ten daje szansę na uzyskanie lepszych efektów terapii choroby, skrócenie jej trwania, zmniejszenie liczby groźnych powikłań”.</p>
	<p>„(...) Wprowadzenie symeprewiru (preparat Olysio) stanowi kolejny krok w kierunku poprawy skuteczności terapii. Lek ten należy do kolejnej generacji inhibitorów proteazy HCV i w połączeniu z PegINF+RBV zapewnia wysoką skuteczność przeciwwirusową i w sposób istotny poprawia bezpieczeństwo terapii. Jego stosowanie nawet u chorych z zaawansowanym włóknieniem daje dużą szansę na eradykację wirusa.</p> <p>Skuteczne leczenie zakażenia HCV jest uzasadnione nie tylko z medycznego punktu widzenia. Po uzyskaniu eradykacji zakażenia u osób z małym i umiarkowanym zaawansowaniem zmian włóknistych w wątrobie</p>	<p>Brak.</p>	<p>„Leczenie skojarzone SMV+PegINF+RBV jest terapią skuteczną i dobrze tolerowaną. Mam osobiste doświadczenia z prowadzenia pacjentów na tej terapii w badaniu klinicznym. Spośród leczonych w naszym ośrodku pacjentów, często trudnych do leczenia, tylko u jednego pacjenta nie osiągnięto sukcesu wirusologicznego. Co bardzo ważne tolerancja leczenia, w tym również leczenia interferonem była bardzo dobra. Terapia taka oczywiście może być stosowana w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia interferonem. Zatem wnioskowana technologia nie obejmuje całej populacji zakażonych HCV. Jej</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>dochodzi do stopniowej regresji i pełnego powrotu do zdrowia. W tej grupie chorych praktycznie nie istnieje ryzyko (po uzyskaniu efektu wirusologicznego) rozwoju marskości i raka pierwotnego wątroby. Osoby te mogą pełnić wszelkie funkcje społeczne, mogą pracować i nie wymagają dodatkowej opieki zdrowotnej i socjalnej. Również w grupie osób z marskością, u dużego odsetka pacjentów skuteczne leczenie wirusologiczne pozwoli na uniknięcie konieczności terapii powikłań marskości, które prawie zawsze wymagają drogiego leczenia w warunkach szpitalnych oraz przeszczepu wątroby”.</p>		<p>finansowanie ze środków publicznych docelowo ma zdecydowanie duże uzasadnienie również z uwagi na krótszy czas leczenia (łącznie w większości przypadków 24 tygodnie)”.</p>

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Opinię organizacji reprezentującej pacjentów, która odpowiedziała na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Olysis (symeprewir) 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>„(...) symeprewir, w skojarzeniu z PegINF+RBV, cechuje się stosunkowo wysoką skutecznością (zwłaszcza u chorych uprzednio nieleczonych oraz u chorych z nawrotem po wcześniejszym leczeniu PegINF+RBV). U większości chorych z tych dwóch grup leczenie można skrócić do 24 tyg., co przynosi istotne oszczędności dla płatnika.</p> <p>Symeprewir charakteryzuje się ponadto znacznie mniejszą częstością i nasileniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii inhibitorami pierwszej generacji (...) co wiąże się z istotnie niższymi kosztami leczenia ewentualnych powikłań terapii.</p> <p>Z punktu widzenia pacjenta wygodniejszy jest także sposób dawkowania (...) symeprewir jest aktywny nie tylko w stosunku do genotypu 1, ale również 4 (...). Rozszerzenie programu lekowego o możliwość zastosowania terapii trójlekowej z symeprewirem u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia dwulekowego, niezależnie od zaawansowania włóknienia oraz u pacjentów z genotypem IL28B C/T jest niezmiernie pożądaną i długo oczekiwaną zmianą, korzystną z punktu widzenia pacjentów. (...)”.</p>	<p>Brak.</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. Wiaże się ono ze znacznym wzrostem skuteczności terapii u chorych z genotypem IL28B C/T oraz u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych z włóknieniem F&lt;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> <p>Dodatkowo należałoby wprowadzić możliwość zastosowania symeprewiru w terapii bezinterferonowej (...)”.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20 stycznia 2015 r., znak MZ-PLA-4610-467(2)/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. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360;  
we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.

Lek ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie, wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek Olysio jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez >6 miesięcy, a w bioptacie wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne. W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla schematu terapeutycznego zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (SMV/PR), w analizach wnioskodawcy wybrano:

- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o **genotypie 1** uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR),
  - schemat trójlekowy zawierający boceprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (BOC/PR),
  - schemat trójlekowy zawierający telaprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (TPV/PR),
- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o **genotypie 4** uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR).

Według polskich wytycznych klinicznych (PGE HCV z 2014 r.) w **genotypie 1 wirusa** wymieniane są: symeprewir podawany osobom, które były wcześniej nieleczone lub z nawrotem zakażenia, jako jedna z opcji działających bezpośrednio przeciwwirusowo (w skojarzeniu z PegINF+RBV), obok innych DAA (ang. *direct-acting antiviral*), tj. boceprewiru, telaprewiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru. W przypadku osób wcześniej leczonych, z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi, zalecane jest zastosowanie dwóch leków DAA łącznie z rybawiryną (RBV). Podobną opcję, dla osób z genotypem 1 proponuje WHO, wymieniając jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, sofosbuwir lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV). Należy podkreślić, że część wytycznych np. wytyczne kanadyjskie (CASL z 2015 r.) i amerykańskie (AASLD/IDSA z 2014 r.) nie zaleca już leczenia BOC i TPV w połączeniu z pegINF+RBV ani też terapii dwulekowej pegINF+RBV (chyba, że dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony – CASL 2015).

W przypadku **genotypu 4 wirusa**, wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, AASLD/IDSA 2014), zalecają podawanie m.in. schematów zawierających symeprewir (tj. SMV+PegINF+RBV, SOF+SMV, SOF+SMV+RBV). Rekomendacje polskie (PGE HCV 2014) wymieniają terapie z interferonem oraz bez interferonu: terapie z interferonem (wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej - PegINF+RBV): SOF/SMV/DCV + PegINF+RBV, terapie bez interferonu (zalecane m.in. u osób z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową; zaawansowanym zwłóknieniem wątroby [F4]/niewyrównaną marskością wątroby w wywiadzie): SOF+SMV, SOF+SMV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, lub ewentualnie SOF+RBV (w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z tych skojarzeń). Wytyczne WHO z 2014 r. zalecają w genotypie 4 wirusa stosowanie pegINF+RBV. Należy podkreślić, że część wytycznych np. wytyczne amerykańskie (AASLD/IDSA z 2014 r.) nie zaleca już

stosowania pegINF+RBV (przez 48 tygodni) u osób nieleczonych i pegINF+RBV u osób uprzednio leczonych. Obecnie sofosbuiwir i daklataswir nie są refundowane w Polsce. W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, oprócz terapii dwulekowej zawierającej peginterferon i rybawirynę finansowana jest także terapia trójlekowa zawierająca boceprewir (BOC) bądź telaprewir (TPV). Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali iż technologiami medycznymi, stosowanymi obecnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW typu C są m.in.: terapia dwulekowa z pegylovanym interferonem i rybawiryną (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem bądź telaprewirem, należy uznać, iż w analizach wnioskodawcy właściwie wskazano komparatory.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy wnioskodawcy, zidentyfikowano 17 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Dodatkowo włączono 4 doniesienia konferencyjne: *Forns 2013* prezentujące dodatkowe dane do publikacji *Forns 2014* (badanie *PROMISE*), *Bronowicki 2012* do *Hézode 2009* (badanie *PROVE2*), *Jacobson 2011a* do *Jacobson 2011* (badanie *ADVANCE*) oraz *McHutchison 2009a* – dodatkowe dane do publikacji *McHutchison 2010* (badanie *PROVE3*). W ramach uzupełnień analiz, uwzględniono również dwie publikacje *Reddy 2015* (badanie *ATTAIN*) oraz *Moreno 2015* (badanie *RESTORE*), które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku (na dzień złożenia wniosku dostępne były dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny pełne raporty z tych dwóch badań klinicznych, które również uwzględniono w raporcie wnioskodawcy: do badania *ATTAIN* protokół próby nr: *TMC435HPC3001*; *NCT01485991* oraz do badania *RESTORE* protokół próby nr: *TMC435HPC3011*; *NCT01567735*). Ostatecznie do analizy wnioskodawcy włączono 23 publikacje lub dodatkowe materiały prezentujących wyniki badań:

- w populacji z HCV-1, chorzy wcześniej nieleczeni:
  - porównanie **SMV + PR vs PR**: *Fried 2013 (PILLAR)*, *Jacobson 2014 (QUEST-1)*, *Manns 2014 (QUEST-2)*;
  - porównanie **TPV + PR vs PR**: *Hézode 2009* i doniesienie *Bronowicki 2012 (PROVE2)*, *Jacobson 2011* i doniesienie *Jacobson 2011a (ADVANCE)*, *Kumada 2012*, *Marcellin 2011 (C208)*, *McHutchison 2009 (PROVE1)*;
  - porównanie **BOC + PR vs PR**: *Kwo 2010 (SPRINT-1)*, *Poordad 2011 (SPRINT-2)*;
- w populacji z HCV-1, chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:
  - porównanie **SMV + PR vs TPV + PR**: *ATTAIN (Reddy 2015)*, protokół próby nr: *TMC435HPC3001*;
  - porównanie **SMV + PR vs PR**: *Forns 2014* i doniesienie *Forns 2013 (PROMISE)*, *Zeuzem 2014 (ASPIRE)*;
  - porównanie **TPV + PR vs PR**: *McHutchison 2010*, doniesienie *McHutchison 2009a (PROVE3)*, *Zeuzem 2011 (REALIZE)*;
  - porównanie **BOC + PR vs PR**: *Bacon 2011 (RESPOND-2)*, *Flamm 2013*;
- w populacji z HCV-4, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *RESTORE (Moreno 2015)*, protokół próby nr: *TMC435HPC3011*; *NCT01567735*;
- w populacji z koinfekcją HCV-1 i HIV-1, chorzy wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: *Dieterich 2014*.

### Chorzy z HCV-1, wcześniej nieleczeni

#### ▪ Symeprewir + PR vs PR

W populacji ogółem, w próbach *QUEST-1*, *QUEST-2* oraz *PILLAR*, częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 i 24 tygodni po zakończeniu leczenia tj. odpowiednio SVR12 oraz SVR24, była istotnie statystycznie większa w grupach pacjentów otrzymujących terapię z symeprewirem w porównaniu z grupami kontrolnymi.

Autorzy badania *PILLAR* podali, że SVR72 (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiło u istotnie statystycznie większego odsetka chorych otrzymujących symeprewir w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo (oba w skojarzeniu z peg-IFN  $\alpha$  i rybawiryną), odpowiednio u 77,9% i 64,9%,  $p < 0,05$  (obliczenia autorów publikacji dla łącznych grup symeprewiru 150 mg, w raporcie wnioskodawcy różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki oceny SVR12 w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk klinicznych. Dane na ten temat przedstawiono w próbach *QUEST-1* i *QUEST-2*, w przypadku badania *PILLAR* nie wyróżniono takich danych osobno dla grupy uwzględnionej w raporcie wnioskodawcy. W obu badaniach wyniki analiz były zbieżne z obliczeniami własnymi autorów raportu wnioskodawcy i wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii z udziałem symeprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym pod względem częstości występowania SVR12 dla większości podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym polimorfizmem NS3 Q80K. Jedynie w

przypadku włóknienia wątroby w stopniu 3. lub 4. w skali METAVIR w badaniu QUEST-2 różnica między schematami leczenia była znamienna statystycznie w obliczeniach autorów badania, na korzyść symeprewiru, a obliczenia własne autorów raportu wnioskodawcy wskazywały na brak istotnej statystycznie różnicy.

#### Chorzy z HCV-1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

##### ▪ **Symeprewir + PR vs telaprewir + PR**

Według wyników badania *ATTAIN*, w populacji ogólnej mITT, SVR12 stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu badanych grupach, 53,6% w grupie symeprewiru i 54,7% w grupie telaprewiru (różnica pomiędzy grupami: -1,1 p.p. [95% CI: -7,8%; 5,5%], ocena *non-inferiority*:  $p < 0,001$ ). W badaniu wykazano niemniejszą skuteczność terapii z symeprewirem od terapii z telaprewirem, dolna granica 95% CI była  $> -12\%$ .

U chorych z brakiem polimorfizmu Q80K, SVR12 raportowano z podobną częstością w grupie symeprewiru i telaprewiru, 56,4% vs 56,3%. W podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K lub chorych z HCV o genotypie 1b odsetki chorych z SVR12 były podobne, i wyniosły odpowiednio 56,3% i 56,7%.

W podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi: brak lub odpowiedź częściowa na wcześniejszą terapię peg-IFN/RBV, wykazano niemniejszą skuteczność symeprewiru. W populacji mITT odsetek chorych z SVR12 w podgrupie z brakiem wcześniejszej odpowiedzi wyniósł 43,6% w ramieniu z symeprewirem i 46,2% w ramieniu telaprewiru (różnica pomiędzy grupami: -2,8 p.p. [95% CI: -11,3%; 5,8%]). W podgrupie chorych z częściową odpowiedzią odsetki SVR12 wyniosły odpowiednio 69,7% i 68,5% (różnica pomiędzy grupami: 1,5 p.p. [95% CI: -9,0%; 12,0%]).

##### ▪ **Symeprewir + PR vs PR**

Według obliczeń na podstawie badania *ASPIRE* oraz *PROMISE*, dla większości analizowanych podgrup wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących terapię opartą na symeprewirze wobec terapii standardowej, w odniesieniu do częstości występowania SVR12 oraz SVR24 (uzyskane wyniki świadczą o większej skuteczności terapii trójlekowej z symeprewirem względem terapii dwulekowej). Jedyne w podgrupie pacjentów z obecnym polimorfizmem NS3 Q80K różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

#### Chorzy z HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia

W populacji ogólnej badania *RESTORE* częstość występowania SVR12 wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych odsetek chorych z SVR12 był większy niż w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych, odpowiednio 82,9% vs 56,9%. Według autorów badania, wszyscy pacjenci, którzy uzyskali SVR12, uzyskali także SVR24.

#### Chorzy z koinfekcją HIV

W populacji ogółem badania *Dieterich 2014* częstość występowania SVR12 wynosiła 73,6%, a częstość występowania SVR24 była zbliżona i wyniosła 72,6%. Odpowiedź SVR występowała nieco częściej u chorych dotychczas nieleczonych (79,2%) w porównaniu z pacjentami z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii (SVR12: 67,9% oraz SVR24: 66%).

#### Chorzy z HCV-1, porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa)

##### ❖ **Symeprewir + PR vs telaprewir/boceprewir + PR**

Dla porównania symeprewiru z pozostałymi lekami z grupy inhibitorów proteazy NS3, boceprewirem oraz telaprewirem, u chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia wykorzystano dane z 9 odnalezionych prób klinicznych z randomizacją. Po stronie symeprewiru włączono trzy badania – *PILLAR*, *QUEST-1* oraz *QUEST-2*, po stronie telaprewiru cztery: *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2012*, natomiast po stronie boceprewiru uwzględniono dwie próby kliniczne: *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2*. Dla populacji chorych, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie, odnaleziono ogółem 7 badań klinicznych. W jednym z nich, próbie *ATTAIN*, porównano terapię z symeprewirem bezpośrednio z terapią zawierającą telaprewir i było to jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące te dwa leki. Kolejne dwa badania, *ASPIRIE* oraz *PROMISE*, oceniały terapię z symeprewirem wobec standardowej terapii dwulekowej, natomiast kolejne dwa badania, *PROVE3* oraz *REALIZE*, porównywały terapię opartą na telaprewirze z terapią dwulekową. Dwa ostatnie badania, *RESPOND-2* oraz *Flamm 2013*, oceniały efektywność boceprewiru w terapii trójlekowej, w stosunku do standardowej dwulekowej terapii.

Wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego należy traktować z należytą ostrożnością.

Chorzy z HCV-4, skorygowane porównanie pośrednie (analiza MAIC)

❖ **Symeprewir + PR vs PR**

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Chorzy z HCV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni

*Zdarzenia niepożądane istotne klinicznie*

W badaniach *QUEST-1* i *QUEST-2* wyróżniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych istotnych z klinicznego punktu widzenia. W badaniu *PILLAR* większość zdarzeń niepożądanych tego typu przedstawiono jako najczęstsze zdarzenia niepożądane. W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące częstości występowania istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. lub 4. stopnia ciężkości. Przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych: wysypka, świąd, niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, neutropenia, hiperbilirubinemia, nadwrażliwość na światło, czy przerwanie stosowania  $\geq 1$  leku z powodu istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie kontrolnej występowały: wysypka (*QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, RR=2,12 [95%CI: 1,28; 3,59]), świąd (*QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: RR=1,82 [95%CI: 1,13; 3,00] oraz RR=1,50 [95%CI: 1,03; 2,22]), a także hiperbilirubinemia (*QUEST-2*, 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: RR=4,00 [95%CI: 1,32; 12,39] oraz RR=4,17 [95%CI: 1,38; 12,89]).

Ponadto na podstawie wyników badań można stwierdzić, iż nieistotnie statystycznie częściej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej występowały następujące istotne klinicznie zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: wysypka, świąd oraz hiperbilirubinemia. Natomiast nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej występowały następujące istotne klinicznie zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: zmniejszenie stężenia hemoglobiny. W odniesieniu do częstości występowania niedokrwistości, to w 2 badaniach *PILLAR* oraz *QUEST-1* występowała ona rzadziej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej natomiast w badaniu *QUEST-2* występowała częściej w grupie symeprewiru względem grupy kontrolnej, przy czym w obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Również w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w całym

okresie terapii, w badaniu *QUEST-1* większy odsetek pacjentów raportowano w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu *QUEST-2* odsetek ten był mniejszy w grupie symeprewiru niż w grupie kontrolnej (w obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie).

#### Chorzy z HCV-1, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

##### ❖ Porównanie symeprewir + PR vs telaprewir + PR

#### *Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem*

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem wystąpiły u prawie wszystkich chorych – 92,3% pacjentów leczonych symeprewirem i 97,4% chorych otrzymujących telaprewir w całym okresie terapii (oba w skojarzeniu PegINF i RBV). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru, RR = 0,95 [95%CI: 0,91;0,98]. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z przyjmowaniem symeprewiru/telaprewiru raportowano ze znamiennej mniejszą częstością w grupie symeprewiru w porównaniu do grupy telaprewiru - 69,7% vs 85,9% (RR=0,81 [95%CI: 0,75; 0,87], w tym u 6,9% vs 15,6% chorych takie zdarzenie niepożądane miało nasilenie 3. lub 4. stopnia (RR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,68]), a u 1,1% vs 6,5% zostały uznane za poważne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem

#### *Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu*

Autorzy badania *ATTAIN* wyróżnili zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (tj. wzrost stężenia bilirubiny) oraz zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym.

Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (wzrost stężenia bilirubiny) występowały częściej w grupie symeprewiru niż telaprewiru w 12 tyg. terapii (7,9% vs 7,3

Spośród zdarzeń niepożądanych istotnych klinicznie, istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej symeprewir niż w grupie przyjmującej telaprewir występowały:

##### ❖ Porównanie symeprewir + PR vs PR

W badaniach *PROMISE* i *ASPIRE* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych istotnych klinicznie. Dodatkowo autorzy próby *PROMISE* wyróżnili dane dla wymienionych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia (w badaniu *ASPIRE* nie wyróżniono takich danych dla grupy uwzględnionej w raporcie).

Najczęściej raportowano świąd u 30,3% chorych w grupie symeprewiru i u 16,7% pacjentów w grupie kontrolnej badania *ASPIRE* oraz u ok. 28% chorych w obu grupach badania *PROMISE*. W badaniu *PROMISE* w grupie symeprewiru obserwowano pojedyncze przypadki (0,4%) wysypki i nadwrażliwości na

światło 3. stopnia (drugie uznano za poważne zdarzenie niepożądane i możliwe związane ze stosowaniem tego leku) w porównaniu do braku tych zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła odpowiednio u 1,2% i 2,3% chorych.

Wyniki badań *PROMISE* i *ASPIRE* sugerują, iż częściej w grupie pacjentów otrzymujących terapię trójlekową z zastosowaniem symeprewiru niż w grupie chorych stosujących terapię dwulekową występowały istotne klinicznie zdarzenia niepożądane takie jak wysypka, świąd, niedokrwistość (tylko badanie *PROMISE* 12 tyg. terapii), neutropenia (tylko badanie *ASPIRE* 12 tyg. terapii) oraz nadwrażliwość na światło, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

#### Chorzy z HCV-4, populacja wcześniej nieleczona i po niepowodzeniu leczenia

##### Zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem

W badaniu *RESTORE* odnotowano zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem [redacted], a do najczęstszych należały: [redacted]

##### Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu / klinicznym znaczeniu

Wzrost stężenia bilirubiny 2. stopnia odnotowano u [redacted]. W trakcie terapii trójlekowej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o klinicznym znaczeniu były: świąd (20,6%), wysypka (14,0%), duszność (11,2%) oraz niedokrwistość (10,3%). Większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia.

##### Chorzy z koinfekcją HIV

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%). Poważne zdarzenia niepożądane były rzadkie i stwierdzono je u 5,7% chorych. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia co najmniej jednym lekiem u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o specjalnym lub klinicznym znaczeniu były: neutropenia (28,3%), niedokrwistość (20,8%) oraz świąd (20,8%), a także wysypka (16%).

##### Chorzy z HCV-1, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – porównanie pośrednie

##### Chorzy z HCV-1, pacjenci wcześniej nieleczeni – porównanie pośrednie

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności stosowania symeprewiru (produkt leczniczy Olysio) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (2a lub 2b) i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV, w warunkach polskich”, w z perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasu. Wnioskodawca dla populacji chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym HCV o genotypie 1 przedstawił:

- analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), w ramach porównania schematów:
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs telaprewir+peginterferon alfa+rybawiryna;
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs boceprewir + peginterferon alfa + rybawiryna;
- analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach porównania schematów:
  - symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna.

Natomiast dla populacji chorych z przewlekłym WZW typu C spowodowanym HCV o genotypie 4 przedstawiono:

- analizę kosztów użyteczności oraz dodatkowo analiza minimalizacji kosztów, w ramach porównania schematów:

- o symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna.

### Wyniki analizy podstawowej dla genotypu 1

#### ❖ **Porównanie terapii SMV/PR z PR**

Wyniki dla populacji uprzednio nieleczonej przedstawiono w dwóch wariantach:

- wariant 1: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z genotypem IL28 CT/TT,
- wariant 2: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z włóknieniem wątroby w stopniu minimum F2.

W populacji z WZW typu C spowodowanej zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, wg modelu wnioskodawcy wykazano, że zastosowanie schematu trójlekowego SMV/PR (zawierającego symeprewir + peginterferon alfa + rybawirynę) zamiast dwulekowego PR (zawierającego peginterferon alfa i rybawirynę) wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej, w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W populacji dotąd nieleczonej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego w wariancie pierwszym 50 740,80 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 45 736,98 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████). W drugim wariancie analizy w populacji dotąd nieleczonej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 60 999,49 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 56 007,10 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████).

W populacji uprzednio leczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR, współczynnik ICUR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 54 956,77 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 49 742,66 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████).

#### ❖ **Porównanie terapii SMV/PR z TPV/PR i BOC/PR**

Dla porównania schematu leczenia zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (SMV/PR) ze schematami zawierającymi telaprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (TPV/PR) i boceprewir+peginterferon alfa+rybawiryna (BOC/PR), założono że uzyskiwane efekty zdrowotne są takie same, a schematy różnią się jedynie wielkością ponoszonych kosztów.

Według modelu wnioskodawcy w populacji wcześniej nieleczonej terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od terapii TPV/PR – w perspektywie płatnika publicznego o ██████████ a w perspektywie wspólnej o ██████████. W populacji uprzednio leczonej terapia SMV/PR również jest mniej kosztowna od terapii TPV/PR – w perspektywie płatnika publicznego o ██████████ a w perspektywie wspólnej o ██████████.

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej zarówno w populacji uprzednio nieleczonej jak i leczonej, terapia SMV/PR z uwzględnieniem RSS jest mniej kosztowna od terapii BOC/PR. Według modelu w populacji wcześniej nieleczonej w perspektywie płatnika publicznego terapia SMV/PR jest droższa od BOC/PR o ██████████ bez RSS (z RSS jest tańsza o: ██████████) podobnie w perspektywie wspólnej – terapia SMV/PR jest droższa od BOC/PR o ██████████ bez RSS (z RSS jest tańsza o ██████████). W populacji wcześniej leczonej w perspektywie płatnika publicznego terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od BOC/PR o ██████████ bez RSS (z RSS o: ██████████), podobnie w perspektywie wspólnej – terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od BOC/PR o ██████████ zł bez RSS (z RSS o: ██████████).

### Wyniki analizy progowej dla genotypu 1

#### ❖ **Porównanie SMV/PR vs PR**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progowej opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio nieleczonej w wariancie 1 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 16 110,28 zł (z RSS: ██████████) zaś z perspektywy wspólnej 16 619,14 zł (z RSS: ██████████). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progowej opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w populacji uprzednio nieleczonej w wariancie 2 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 14 259,46 zł (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej 14 698,33zł (z RSS: ██████████).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progowej opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio leczonej wynosi z perspektywy płatnika publicznego 16 139,40 zł (z RSS: ██████████) zaś z perspektywy wspólnej 16 706,60 zł (z RSS: ██████████).



#### ❖ Porównanie SMV/PR z TPV/PR i BOC/PR (oszacowania wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji)

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono stosowne oszacowania. Oszacowana cena maksymalna produktu leczniczego Olysio, w wariantach bez RSS wyniosła od [redacted] do [redacted], natomiast w wariantach z RSS wyniosła od [redacted] w zależności od porównania, analizowanej populacji chorych oraz przyjętej perspektywy.

#### Wyniki analizy podstawowej dla genotypu 4

##### ❖ Porównanie terapii SMV/PR z PR

Jako wariant podstawowy analizy ekonomicznej dla porównania terapii SMV/PR z PR u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym HCV o genotypie 4 wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności. W wariantach dodatkowych przedstawiono oszacowania wynikające z zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W populacji z WZW typu C spowodowanej zakażeniem wirusem HCV o genotypie 4, według modelu wnioskodawcy wykazano, że zastosowanie schematu zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryne (SMV/PR) zamiast peginterferonu alfa i rybawiryny (PR), wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej (w obu wariantach) w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W populacji dotąd nieleczonej, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii SMV/PR z PR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 65 245,47 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 60 253,50 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

W populacji uprzednio leczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR, współczynnik ICUR wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 60 983,11 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 55 759,93 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

#### Wyniki analizy progowej dla genotypu 4

##### ❖ Porównanie terapii SMV/PR z PR

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio nieleczonej w wariantach 1 wynosi z perspektywy płatnika publicznego 13 732,92 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej 14 157,67 zł (z RSS: [redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do schematu PR w populacji uprzednio leczonej wynosi z perspektywy płatnika publicznego 15 417,21 zł (z RSS: [redacted]) zaś z perspektywy wspólnej 15 979,45 zł (z RSS: [redacted]).

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono stosowne oszacowania. Oszacowana cena maksymalna produktu leczniczego Olysio wyniosła w wariantach bez RSS od [redacted], natomiast w wariantach z RSS od [redacted], w zależności od analizowanej populacji oraz perspektywy.

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest „Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Olysio (symeprewir) we wskazaniu leczenia przewlekłego WZW typu C”. Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasu.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w populacji docelowej oraz scenariusz nowy, w którym założono, że symeprewir jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku do odrębnej, nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca zakłada następujące przejmowanie udziałów wnioskowanej technologii w rynku

- [redacted] udziałów TPV i BOC w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio nieleczonej z HCV o genotypie 1;
- [redacted] udziałów TPV i BOC w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio leczonej z HCV o genotypie 1;

- [redacted] udziałów PR w 1 i 2 roku refundacji w populacji uprzednio leczonej i nieleczonej z HCV o genotypie 1 i 4.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
  - ✓ 59 357 116 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 47 226 826 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 66 701 529 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:
  - ✓ 78 842 541 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 62 730 187 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 88 597 938 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

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

- „W załączonym projekcie programu terapeutycznego część dotycząca leczenia z zastosowaniem symeprewiru została dołączona do wcześniej obowiązującego programu terapii zakażenia HCV. W związku z tym powielane są błędne założenia programu aktualnie funkcjonującego z zastosowaniem genotypowania IL-28B i leczeniem pacjentów z układem TT. Dobrze w części z symeprewirem rozszerzono tę populację o chorych z układem CT. Oczywiście najlepiej byłoby w ogóle zrezygnować z oznaczania IL-28B, co sugerują wszystkie komitety doradcze, w tym Polska Grupa Ekspertów HCV, ale jeżeli już to takie poszerzenie leczonych jest w pełni zasadne. (...) Powinno się również zrezygnować z zapisu o drugim stopniu włóknienia „w skali Scheuer’a”, gdyż ta skala praktycznie nie jest używana w większości ośrodków w Polsce i należy zastąpić zapisem „w skali pięciostopniowej” - [redacted];
- „Nie należy stosować zróżnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a pacjentami z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia w kwestii zaawansowania włóknienia kwalifikującego do udziału w programie lekowym. Nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego dla określenia wymogu włóknienia F>2 dla pacjentów dotychczas nieleczonych.
- Należy znieść wymóg wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z genotypami 1 lub 4. Zgodnie z rekomendacjami EASL stopień uszkodzenia wątroby należy oceniać w pierwszej kolejności metodami nieinwazyjnymi, z pozostawieniem biopsji jedynie jako metody rozstrzygającej ewentualne wątpliwe wyniki tych testów. Zapis programu terapeutycznego różnicujący ocenę stopnia włóknienia u chorych z genotypem 2 i 3 (dopuszczalne metody nieinwazyjne) w stosunku do chorych z genotypem 1 lub 4 (konieczna biopsja) jest niezrozumiały zarówno z medycznego jak i logicznego punktu widzenia. Genotyp jest właściwością wirusa i w żaden sposób nie wpływa na ocenę włóknienia wątroby „gospodarza”. W dobie rozwoju i coraz lepszej dostępności metod nieinwazyjnych utrzymywanie wymogu wykonania zabiegu, który może wiązać się z powikłaniami, niekiedy nawet zagrażającymi życiu pacjenta, a także niesie ze sobą wysokie koszty hospitalizacji pacjenta (co nie jest bez znaczenia w systemie opieki zdrowotnej borykającym się z problemami finansowymi), wydaje się niepotrzebne.
- Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” powinien być rozszerzony także o możliwość zastosowania terapii trójlekowej u chorych z genotypem IL28B C/C. Geny pacjenta nie powinny decydować o kwalifikacji do gorszej lub lepszej terapii. Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV nie powinni otrzymywać terapii dwulekowej, ponieważ terapii takiej nie rekomenduje obecnie żadne towarzystwo naukowe. Terapia dwulekowa w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV powinna zniknąć z programu lekowego.
- Należy dążyć do jak najszybszego wprowadzenia do refundacji schematów terapeutycznych niezawierających interferonu z uwagi na ich istotnie wyższą (zbliżoną do 100 %) skuteczność, bezpieczeństwo dla pacjenta oraz krótki okres trwania terapii. Liczna grupa chorych, u których zastosowanie interferonu jest niemożliwe ze względu na bezwzględne przeciwwskazania lub zbyt zaawansowaną chorobę wątroby pozostaje obecnie BEZ ŻADNEJ OPCJI TERPEUTYCZNEJ, podczas gdy leki stosowane w tych schematach są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Nie powinno się opóźniać wprowadzenia nowych terapii. Zdesperowani pacjenci i ich bliscy prowadzą zbiórki na zakup nowych terapii, zaciągają kredyty by móc kupić lek swoim bliskim. Tymczasem w systemie wydawane są środki na terapie o bardzo niskiej skuteczności leczenia.
- Ponadto eliminując możliwość wykorzystywania podczas kwalifikacji do leczenia, wyników badań nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby - nawet na koszt pacjenta - jest przykładem kolejnej niegospodarności”. - [redacted].

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych (Wielka Brytania - NICE z 2015 r., Kanada - CADTH z 2014 r., Australia - PBAC z 2014 r., Szkocja - SMC z 2014 r., Francja - HAS z 2014 r., odnoszących się do finansowania leku Olysio (simeprevir), jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana. Wszystkie opowiadały się za finansowaniem simepreviru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1 (CADTH 2014, PBAC 2014) oraz 1 i 4 (NICE 2015).

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
<b>AOTM-OT-4351-35/2014</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca produktu Leczniczego Olysio nr AOTM-OT-4351-35/2014	
<b>Baszczuk 2012</b>	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 2, 175–181	
<b>Chayama 2011</b>	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. <i>J Infect Dis</i> 2011; 204(1):84-93.	
<b>Chlabicz 2008</b>	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. <i>Journal of Clinical Virology</i> 2008; 42, 2, s. 156-159.	
<b>ChPL Olysio 2014</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.)	
<b>Ge 2009</b>	Dongliang Ge, Jacques Fellay i in., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, <i>Nature</i> 2009; 461, 399-401	
<b>Flisiak 2011</b>	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2010;23(12):1213-7.	
<b>Ingot 2007</b>	Ingnot M, Szymczak A, Gładysz A i in., Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. <i>Przegl Epidemiol</i> 2007;61(3):535-543	
<b>Martinot-Peignoux 1995</b>	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> 1995;22:4	
<b>Panasiuk 2013</b>	Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A i in., Distribution of HCV genotypes in Poland. <i>Przegl Epidemiol.</i> 2013;67(1):11-6, 99-103	
<b>Raport AOTM-RK-4351-2/2012</b>	Raport AOTM-RK-4351-2/2012	
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.	
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.	
<b>Rekomendacja Prezesa nr 3/2015</b>	Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r	
<b>Shepard 2005</b>	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. <i>Lancet Infect Dis</i> 2005, 5:558-567.	
<b>Soriano 2010</b>	Soriano V, Vispo E, Labarga P i in., Viral hepatitis and HIV co-infection. <i>Antiviral Res.</i> 2010 Jan;85(1):303-15	
<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.	
<b>Stańczak 1999</b>	Stańczak JJ., Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland, <i>Journal of Hepatology</i> 1999; 31: 514	
<b>Strader 2005</b>	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2005; 41:S7–13	
<b>Suppiah 2009</b>	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G i in., IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. <i>Nat Genet.</i> 2009 Oct;41(10):1100-4	
<b>Szczeklik 2011</b>	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011	
Analiza kliniczna		
<b>AASLD/IDSA 2014</b>	Wytuczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., <a href="http://www.hcvguidelines.org/fullreport">http://www.hcvguidelines.org/fullreport</a>	
<b>ADVANCE</b>	<b>Jacobson 2011a</b>	Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. <i>J Hepatol.</i> 2011;54(Suppl 1):S542–S543
	<b>Jacobson 2011</b>	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i in., Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2405-2416
<b>ASPIRE</b>	<b>Zeuzem 2014</b>	Zeuzem S, Berg T, Gane E i in., Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. <i>Gastroenterology</i> 2014; 146(2):430-41.e6
<b>ATTAIN</b>	<b>Reddy 2015</b>	Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F i in., Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2015;15(1):27-35
	<b>TMC435HPC3001</b>	Protokół z badania ATTAIN
<b>CASL 2015</b>	Myers RP, Shah H, Burak K I in, An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver, <i>Can J Gastroenterol Hepatol</i> Vol 29 No 1 January/February 2015	

<b>CIHR 2014</b>		Hull M, Shafran S, Tseng A i in., <i>CIHR CANADIAN HIV TRIALS NETWORK CO-INFECTION AND CONCURRENT DISEASES CORE, Updated Canadian Adult Guidelines for the Treatment of Hepatitis C infection in HIV/Hepatitis Co-infected patients, October 18 2014 – Re-Submitted Version</i>
<b>ChPL Olysio 2014</b>		Charakterystyka Produktu Leczniczego Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.)
<b>ChPL Incivo 2014</b>		Charakterystyka Produktu Leczniczego Incivo
<b>de Kanter 2014</b>		de Kanter CT, Drenth JP, Arends JE i in., <i>Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet. 2014;53(5):409-427</i>
<b>Dieterich 2014</b>		Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, Shukla U, Jenkins A, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S i in., <i>Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin in Patients Coinfected with HCV Geno-type-1 and HIV-1: A Phase III Study. Clin. Infect. Dis. 2014</i>
<b>DVA 2015</b>		<i>Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment consideration from the department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Centre Program and the Office of Public health</i>
<b>EASL 2014</b>		Wytyczne EASL. <i>EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C.</i> , <a href="http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf">http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf</a>
<b>El Makhzangy 2009</b>		El Makhzangy H, Esmat G, Said M, et al. <i>Response to Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 4, Journal of Medical Virology 2009;81:1576–1583</i> <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205123s003lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205123s003lbl.pdf</a> (data dostępu: 05.03.2015 r.)
<b>FDA 2014(1)</b>		HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - These highlights do not include all the information needed to use OLYSIO® safely and effectively. See full prescribing information for OLYSIO. OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2013
<b>FDA 2014(2)</b>		HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - These highlights do not include all the information needed to use OLYSIO® safely and effectively. See full prescribing information for OLYSIO. OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2013
<b>Flamm 2013</b>		Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I i in., <i>Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):81-87.e4; quiz e5</i>
<b>Kamal 2011</b>		Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S I i in., <i>Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2011;31:401-11</i>
<b>Kumada 2012</b>		Kumada H, Toyota J, Okanoue T i in., <i>Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012;56(1):78-84</i>
<b>Marcellin 2011</b>		Marcellin P, Forns X, Goeser T i in., <i>Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14</i>
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r.</b>		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 09.03.2015 r.)
<b>PGE HCV 2014</b>		Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. <i>Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014</i> , <a href="http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf">http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf</a>
<b>PILLAR</b>	<b>Fried 2013</b>	Fried MW, Buti M, Dore GJ i in., <i>Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and rib-avirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. Hepatology. 2013;58(6):1918-1929</i>
<b>PROMISE</b>	<b>Forns 2014</b>	Forns X, Lawitz E, Zeuzem S i in., <i>Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. Gastroenterology. 2014;146(7):1669-1679.e3</i>
	<b>Forns 2013</b>	Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, i in., <i>Simeprevir (TMC435) with peg-interferon α-2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. Hepatology 2013;58(4_suppl):737A</i>
<b>PROVE1</b>	<b>McHutchison 2009</b>	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC i in., <i>Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009;360(18):1827-1838</i>
<b>PROVE2</b>	<b>Bronowicki 2012</b>	Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L i in., <i>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</i>
	<b>Hézode 2009</b>	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G i in., <i>Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N. Engl. J. Med. 2009;360(18):1839-1850</i>
<b>PROVE3</b>	<b>McHutchison 2009a</b>	McHutchison JG, Manns MP, Muir A i in., <i>PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral break-through or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. Hepatology 2009;50(Suppl):334-5A</i>
	<b>McHutchison 2010</b>	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ i in., <i>Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N. Engl. J. Med. 2010;362(14):1292-1303</i>
<b>REALIZE</b>	<b>Zeuzem 2011</b>	Zeuzem S, Andreone P, Pol S I i in., <i>Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2417-2428</i>
<b>RESPOND-2</b>	<b>Bacon 2011</b>	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i in., <i>Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1207-1217</i>
<b>RESTORE</b>	<b>Moreno 2015</b>	Moreno C, Hezode C, Marcellin P i in., <i>Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. J. Hepatol. 2015</i>
	<b>TMC435HPC3011</b>	Protokół badania RESTORE
<b>Rossignol 2009</b>		Rossignol J, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB, <i>Improved Virologic Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Treated With Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin. Gastroen-terology 2009;136(3):856–862</i>
<b>Rumi 2010</b>		Rumi MG, Aghemo A, Prati GM i in., <i>Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010;</i>

		138(1):108-115
<b>Shah 2013</b>		Shah N, Pierce T, Kowdley KV, Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> . 2013;22(9):1107-1121
<b>Shehab 2014</b>		Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM, Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. <i>Liver Int</i> 2014; 34(2):259-265
<b>SPRINT-1</b>	<b>Kwo 2010</b>	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>Lancet</i> . 2010;376(9742):705-716
<b>SPRINT-2</b>	<b>Poordad 2011</b>	Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR i in., Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med</i> . 2011;364(13):1195-1206
<b>WHO 2014</b>		Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection, <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1</a>
<b>QUEST-1</b>	<b>Jacobson 2014</b>	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>QUEST-2</b>	<b>Manns 2014</b>	Manns M, Marcellin P, Poordad F i in., Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>Varghese 2009</b>		Varghese R, Al-Khalidi J, Asker H et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4 with Peginterferon alpha-2a plus Ribavirin. <i>Hepato Gastroenterology</i> 2009;56:218-222
<b>Analiza ekonomiczna</b>		
<b>ASPIRE</b>	<b>Zeuzem 2014</b>	Zeuzem S, Berg T, Gane E i in., Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. <i>Gastroenterology</i> 2014; 146(2):430-41.e6
<b>Bennett 1997</b>		Bennett WG, Inoue Y, Beck JR i in., Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. <i>Ann Intern Med</i> 1997;127(10):855-65
<b>Cardoso 2010</b>		Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. <i>J. Hepatol</i> . 2010;52(5):652-7
<b>Chhatwal 2013</b>		Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C i in., Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. <i>Value Health</i> . 2013 Sep-Oct;16(6):973-86
<b>Fattovich 1997</b>		Fattovich G, Giustina G, Degos F i in., Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. <i>Gastroenterology</i> 1997;112(2):463-72
<b>GUS 2014</b>		Trwanie życia w 2013 r. Informacje i opracowania statystyczne. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html</a>
<b>Hagan 2014</b>		Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. <i>Hepatology</i> 2014; 60(1):37-45
<b>Hartwell 2011</b>		Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210
<b>Jalundhwala 2014</b>		Jalundhwala YJ, Manzoor BS, Patel H, Cheng WH, Patel P, Touchette DR. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for treatment naïve hepatitis C genotype 1 patients: A payer's perspective. <i>Value Health</i> 2014; 17(3):A273
<b>PBAC 2012</b>		Public Summary Document, Telaprevir, tablet, 375 mg, Incivo
<b>Poltransplant 2013</b>		Poltransplant. Biuletyn informacyjny, nr 1 (21). Marzec 2013
<b>PROMISE</b>	<b>Forns 2014</b>	Forns X, Lawitz E, Zeuzem S i in., Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(7):1669-1679.e3
<b>RESTORE</b>	<b>Moreno 2015</b>	Moreno C, Hezode C, Marcellin P i in., Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. <i>J. Hepatol</i> . 2015
<b>Saab 2014</b>		Saab S, Gordon SC, Park H i in, Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepa-titis C virus genotype 1 infection. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2014; 40(6):657-675
<b>Shepherd 2007</b>		Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepa-titis C: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2007;11(11):1-205, iii
<b>Thein 2008</b>		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. <i>Hepatology</i> . 2008 Aug;48(2):418-31
<b>Wright 2006</b>		Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2006;10:1-130
<b>QUEST-1</b>	<b>Jacobson 2014</b>	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>QUEST-2</b>	<b>Manns 2014</b>	Manns M, Marcellin P, Poordad F i in., Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-

		2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>Analiza wpływu na budżet i racjonalizacyjna</b>		
<b>ATTAIN</b>	<b>Reddy 2015</b>	Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F i in., Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2015;15(1):27-35
<b>ASPIRE</b>	<b>Zeuzem 2014</b>	Zeuzem S, Berg T, Gane E i in., Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. <i>Gastroenterology</i> 2014; 146(2):430-41.e6
<b>Mullard 2012</b>		Mullard A, Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> (2012); 11; 426-428
<b>NFZ Uchwała 5/2014</b>		Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
<b>NFZ Uchwała 20/2014</b>		Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r.
<b>Panasiuk 2013</b>		Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A i in., Distribution of HCV genotypes in Poland. <i>Przeegl Epidemiol.</i> 2013;67(1):11-6, 99-103
<b>PROMISE</b>	<b>Forns 2014</b>	Forns X, Lawitz E, Zeuzem S i in., Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. <i>Gastroenterology.</i> 2014;146(7):1669-1679.e3
<b>Ratajczak 2013</b>		Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D i in., Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2013, 82, 5, 355–362
<b>QUEST-1</b>	<b>Jacobson 2014</b>	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR i in. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>QUEST-2</b>	<b>Manns 2014</b>	Manns M, Marcellin P, Poordad F i in., Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>		
<b>NICE 2015</b>		National Institute for Health and care Excellence, Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C, February 2015
<b>CADTH 2014</b>		Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health, CDEC final recommendation, Simeprevir, indication: Chronic Hepatitis C Genotype 1
<b>PBAC 2014</b>		Public Summary Document, July 2014 PBAC Meeting, Simeprevir, 150 mg capsule, Olysio
<b>SMC 2014</b>		NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium, simeprevir 150 mg hard capsules (Olysio), SMC No. (988/14)
<b>HAS z 2014</b>		Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Olysio 150 mg, Direction de l'Evaluation Medicale, Economique et de Sante Publique Avis 3 modifie le 22/01/2015
<b>Strony internetowe</b>		
<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a> (dostęp: 18.02.2015 r.)		
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results</a>		
<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002777/MC500167868.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR - All Authorised presentations/human/002777/MC500167868.pdf</a> (data dostępu: 18.02.2015 r.)		
<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s0001bledt.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s0001bledt.pdf</a> (data dostępu: 18.2.2015 r.)		
<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf</a> (data dostępu: 18.2.2015 r.)		

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Zal. 2. [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza kliniczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Zal. 3. [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Zal. 4. [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Zal. 5. [REDACTED] Olysio (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015.