



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 roku

w sprawie oceny leku Exviera (dazabuwir), EAN 8054083006499, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, we wnioskowanym kształcie.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady:

- *w punkcie 1.1 w kryteriach kwalifikacji do programu należy zaznaczyć, że warunki 1, 2, 3 i 4 powinny być spełnione łącznie,*
- *w punkcie 1.1.3 (Świadczeniobiorcy) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „włóknienie wątroby przynajmniej na poziomie 3 w pięciostopniowej skali (0-4), oceniane przy pomocy elastografii wątroby, wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsji wątroby”,*
- *w punkcie 1.15 (Badania diagnostyczne ...) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „Badania określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecana jest elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające”.*
- *Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wielkość proponowanego RSS nie powoduje znaczących zmian*



w efektywności kosztowej terapii, szczególnie w podgrupie pacjentów dotychczas nieleczonych. Wskazana jest modyfikacja instrumentu podziału ryzyka w sposób umożliwiający osiągnięcie poziomu efektywności kosztowej w analizowanych podgrupach.

- W związku z bardzo znacznym wzrostem wydatków, związanych z refundacją wnioskowanej technologii, Rada sugeruje ograniczenie populacji docelowej, np. do pacjentów, u których zastosowanie klasycznych schematów (dwu- i trójlekowych), opartych na IFN nie jest możliwe z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności wcześniejszej terapii lub do pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 3.

Uzasadnienie

1. Opiniowany program lekowy dotyczy terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 z objawami włóknienia wątroby oraz u osób, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem, bez względu na stopień zaawansowanie włóknienia. Proponowana terapia obejmuje stosowanie leków należących do grupy środków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Natomiast w chwili obecnej, jako terapia pierwszego rzutu, stosowany jest schemat dwulekowy, oparty na pegylowanym interferonie alfa oraz rybawirynie, zarówno w genotypie 1 jak i 4. W przypadku niepowodzenia terapii, możliwe jest zastosowanie schematu trójlekowego z wykorzystaniem telapreviru lub bocepreviru, jednakże jedynie u pacjentów z genotypem 1. W przypadku genotypu 4, opcją terapeutyczną pozostaje jedynie leczenie objawowe lub stosowanie interferonu naturalnego. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi EASL, 2015, w leczeniu pacjentów z zapaleniem wątroby wywołanym HCV, nie rekomenduje się stosowania schematów terapeutycznych dwulekowych, opartych na interferonie i rybawirynie, także w skojarzeniu z lekami z grupy DAA I generacji. Jednocześnie dopuszcza się stosowanie wymienionych schematów w niedostępności leków wchodzących w schematy terapii bezinterferonowej.
2. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości wykazano, że terapia z wykorzystaniem schematów bezinterferonowych jest znacząco skuteczniejsza od terapii dwu- i trójlekowych opartych na interferonie, z wykorzystaniem telapreviru. Nowe schematy (porównania pośrednie,

z wyjątkiem nieopublikowanych badań MALACHITE 1 i 2) pozwalają na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) sięgającą (w zależności od genotypu wirusa) od 95 do 100% chorych, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (Feld, 2014 – SAPPHIRE 1; Ferenci 2014 – PEARL 3; Ferenci 2014 – PEARL 4; Poordad 2014 - TURQUOISE II); jak i w przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej (Zeuzem, 2014 – SAPPHIRE 2; Andreone 2014 – PEARL 2; Poordad 2014 - TURQUOISE II; Luo 2014 - MALACHITE 1 i 2). Biorąc pod uwagę fakt bardzo niskiego odsetka nawrotów zakażenia w grupie osób leczonych z wykorzystaniem tych schematów, wskazuje to na praktyczne wyleczenie pacjentów. Należy zauważyć, że terapia ta zapewnia znacząco wyższą skuteczność, niż tradycyjny schemat dwulekowy oparty na pegylowanym interferonie i rybawirynie, dla której SVR wynosiła około 50% dla HCV z genotypem 1 i około 60% dla HCV z genotypem 4, a także schemat trójlekowy z udziałem telapreviru lub bocepreviru (SVR wynoszący około 65–75%). Według wytycznych EASL (2015), zastosowanie dotychczasowego schematu dwulekowego i trójlekowego jest akceptowalne jedynie warunkowo, do czasu dostępności schematów bezinterferonowych.

3. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w części analizowanych podgrup nie jest efektywne kosztowo (w szczególności w podgrupach wcześniej nieleczonych pacjentów). Analiza wpływu na budżet wykazała, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej technologii wiąże się z bardzo znacznym inkrementalnym wzrostem wydatków budżetowych, wynoszących [redacted] w pierwszym roku refundacji (z RSS) i stabilizującym się w kolejnych latach refundacji na poziomie około [redacted] (z RSS). Proponowana terapia jest kosztowo efektywna tylko w niektórych subpopulacjach pacjentów. Proponowany instrument podziału ryzyka nie wpływa znacząco na poziom efektywności kosztowej. Pomimo jednoznacznej pozycji wnioskowanej technologii w rekomendacjach klinicznych, technologia ta jest dotychczas refundowana ze środków publicznych jedynie w Szwajcarii w ograniczonej populacji pacjentów z włóknieniem w stopniu F3 i F4.
4. Odnosząc się do wątpliwości związanych z zastosowaniem biopsji wątroby, jako badania weryfikującego stopień włóknienia, Rada stwierdza, że biopsja wątroby przez wiele lat była standardowym badaniem, pozwalającym na ocenę aktywności i histologicznej progresji przewlekłego zapalenia

wątroby. Według aktualnych zaleceń (EASL, 2015), w celu oceny progresji choroby oraz nasilenia włóknienia powinny być wykorzystywane metody nieinwazyjne, ze szczególnym uwzględnieniem elastografii. Ocena metodami nieinwazyjnymi powinna uwzględniać łączne zastosowanie markerów surowiczych, a także badań obrazowych (AASLD, 2014; CASL, 2015). Wykonanie biopsji powinno być rozważane w przypadkach wątpliwych diagnostycznie, jak również w przypadku podejrzenia etiologii mieszanej (np. towarzyszącej infekcji HBV czy choroby autoimmunologicznej). Metody nieinwazyjne zapewniają odpowiednią czułość w różnicowaniu obecności i nieobecności marskości, natomiast mają mniejszą czułość w zakresie różnicowania pomiędzy poszczególnymi stopniami nasilenia włóknienia (EASL 2015).Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na temat wnioskowanej technologii jednoznacznie popierają jej finansowanie ze środków publicznych.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4351-8/2015, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, kwiecień 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: AbbVie Polska Sp.z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp.z o.o.