



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku Daklinza
(daklataswir) w ramach programu lekowego
„Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C genotyp 1b
schematem bezinterferonowym,
opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-22/2015

Data ukończenia: 17 czerwca 2015

Wykaz skrótów

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases
AASLD/IDSA – American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America
AE – analiza ekonomiczna
AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT – aminotransferaza alaninowa
AKL – analiza kliniczna
ALT – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APRI – stosunek AST do liczby płytek (ang. aminotransferase/platelet ratio index)
ARFI Imaging – obrazowanie wykorzystujące pole akustyczne (ang. acoustic radiation force impulse)
AspAT - aminotransferaza araginianowa
AST - aminotransferaza araginianowa
ASV - asunaprevir
ASV – asunaprewir
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BCV - beclabuvir
BIA – analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
BOC - boceprewir
BPR – boceprewir+ PEGIFNα+rybawiryra
CASL - Canadian Association for the Study of the Liver
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
CMA – analiza minimalizacji kosztów
CUA – analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)
CUR – współczynnik koszt-użyteczność (ang. cost-utility ratio)
CZN – cena zbytu netto
DC – niewyrównana marskość wątroby (ang. decompensated cirrhosis)
DCV – daklataswir, dwulekowy schemat leczenia daklataswirem
DS (±R): daklataswir+sofosbuwir (±rybawiryra)
DSV – dazabuvir
DVA - Department of Veterans Affairs
EASL – European Association for the Study of the Liver
EPAR - ang. European public assessment report - Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FDA – Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FIB-4 – wskaźnik Fibrosis-4
GGTP - Gamma-glutamylotransferaza
HAV - ang. Hepatitis A Virus - wirus zapalenia wątroby typu A
HBV - ang. Hepatitis B Virus - wirus zapalenia wątroby typu B
HCC – rak wątrobowo komórkowy (ag. Hepatocellular carcinoma)
HCV - ang. chronic viral hepatitis C
HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
ICUR – inkrementalny współczynnik koszt-użyteczność (ang. cost-utility ratio)
IL28B - interleukina 28B
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDV - ledispavir
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LT – przeszczep wątroby (ang. liver trans plant)
LYG – zyskane lata życia (ang. life years gained)
MAIC – ang. matching-adjusted indirect comparison - skorygowane porównanie pośrednie
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MZ – Minister Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego

zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OMB - ombitasvir

PegIFN α – regulowany interferon alfa

PGE HCV - Polska Grupa Ekspertów HCV

PKB – Produkt Krajowy Brutto

PR - PEGIFN α +rybawiryna

PR - PEG-RBV

PRV – paritaprevir

pWZW C – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

QALYG - zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years gained)

RBV - ribavirin

RBV - rybawiryna

RCT – randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

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. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – instrument dzielenia ryzyka

RTV - ritonavir

SL – sofosbuwir+ledipaswir

SMV - symeprevir

SNPs - ang. single nucleotide polymorphisms - polimorfizm pojedynczego nukleotydu

SOF - sofosbuwir

SPR – sofosbuwir+PEGIFN α +rybawiryna

SR – sofosbuwir+rybawiryna

SS – sofosbuwir+symaprevir

SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna

SWE – ang. Shear Wave Elastography – elastografia fali poprzecznej

TE – ang. Transient Elastography – elastografia impulsowa

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TPR - telaprewir+ PEGIFN α +rybawiryna

TVR - telaprewir

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)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – ang. World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia

WLR – wykaz leków refundowanych

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) 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 i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	19
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	23
2.5.2. Status rejestracyjny	24
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	25
3. Ocena analizy klinicznej	28
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	28
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	28
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	40
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	42
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	42
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	43
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	54
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	58
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	67
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	67
5. Ocena analizy wpływu na budżet	68
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	76
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	76
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	77
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	78
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	82
9.1. Rekomendacje kliniczne	82
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	83
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	85
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	85
11. Opinie ekspertów.....	87
12. Kluczowe informacje i wnioski	89
13. Źródła.....	94
14. Załączniki	98

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 20.04.2015, PLA.4600.161.2015.2.RS

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: Daklinza (w postaci dichlorowodorku daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”

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

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

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

bezpłatnie w ramach programu lekowego

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

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	
Intenterferonum 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	
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	5902768001013	Roche Registration Ltd.
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	5909990881192	
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	5909990881260	
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	5909990984718	
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	5909990984817	
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	5909991039110	Merck Sharp & Dohme Ltd.
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	5909991039219	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	5909991039318	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	5909991039417	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	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
Symeprevirum*	Olysio, kaps. twarde, 150 mg 7 kaps.	5909991142360	Janssen-Cilag International N.V
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg, 42 tabl.	5909990916436	

*Lek Olysio (Symeprevirum) został objęty refundacją z dniem 1 maja 2015 r., tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf
 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
http://www.bjp.mz.gov.pl/_data/assets/pdf/file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2015 r., znak PLA.4600.161.2015.2.RS dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.

Jednocześnie Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o „przeprowadzenie szczegółowej analizy zapisów podpunktu 1c) kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego w zakresie oceny włóknienia wątroby i odniesienie się do kwestii równoważności/braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych, (...) wskazanie, czy uzasadnionym jest pozostawienie zapisów ww. punktu w postaci niezmienionej, czy wprowadzenie innych zapisów, w tym w szczególności wskazujących na obligatoryjność wykonania badania biopsji lub o ewentualne wskazanie szczególnych grup pacjentów, u których wskazane jest wykonanie biopsji albo odstąpienie od ww. badania na korzyść badania nieinwazyjnego”. W rozdziale 7. „Uwagi do zapisów programu lekowego” odniesiono się do ww. kwestii.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 20.05.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-22/AKP/2015. Następnie pismem z dnia 25.05.2015 r., znak PLR.4600.454.(3).2015/MKR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 05.06.2015 r. pismem znak PLR4600.454.(4).2015/MKR z dnia 03.06.2015 r., Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE] *Analiza kliniczna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE] *Analiza ekonomiczna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE] *Analiza wpływu na budżet – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE] *Aneks do Analizy wpływu na budżet – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE] *Analiza racjonalizacyjna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;

Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały następujących wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) lub – jeśli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, z naturalnym przebiegiem choroby, (§ 4. ust. 4 Rozporządzenia).

W przypadku populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu jako komparator wybrano terapię objawową (Tab. 21, s. 57 AKL), rozumianą jako „brak leczenia przeciwwirusowego” (AE s. 75), nie przedstawiono jednak wyników porównania z tym

komparatorem, a jedynie wyniki dotyczące stosowania DCV+ASV we wspomnianej wyżej populacji (Rozdz. 10.3 s. 123 124 AKL). Zgodnie z § 3. pkt 5 Rozporządzenia termin porównanie należy rozumieć jako „przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby”.

W odpowiedzi wnioskodawca uzupełnił AKL o wyniki jednej publikacji - Jacobson 2013, odnalezionej „w ramach prac nad AKL” (AKL s. 58). Badanie to obejmowało jednak pacjentów z genotypem innym niż wnioskowany – genotypem 2 lub 3. Ponadto wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące samoistnej eliminacji HCV - szczegóły Rozdz. 3.3.2 AWA, s. 50-51.

2. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań, zestawienia tabelarycznego wartości ani wyszczególnienia wszystkich założeń (**§ 7 ust. 1 pkt 1, 2, 3, 4 Rozporządzenia**). W AR przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA, ale tylko dla wariantu z uwzględnieniem RSS. W przypadku wariantu BIA bez RSS uwolnione środki oszacowane w AW będą mniejsze niż wzrost kosztów wynikających z BIA.

Odpowiedź wnioskodawcy: „Brak jest wymogu przedstawienia analizy racjonalizacyjnej dla dwóch wariantów (z RSS i bez RSS). Wersja bez RSS to w analizie BIA wariant wyłącznie teoretyczny, prezentowany ze względu na określone wymagania dla analizy BIA, natomiast rzeczywiste wydatki inkrementalne uzyskane w analizie BIA, dla pokrycia których konieczne jest uwolnienie środków publicznych to wydatki uzyskiwane w wariantcie z RSS.”

Zdaniem analityków Agencji mimo założenia, że zaproponowany instrument ryzyka będzie obowiązywał, analiza racjonalizacyjna powinna być uzupełniona o wariant bez RSS.

2.2. Wczesniejsze 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

Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące technologii alternatywnych – ombitaswir+parytaprewir+rytonawir (OMB/PTV-R) i dazabuwir (DSV), symeprewir (SMV), telaprewir (TVR), boceprewir (BOC), rybawiryna (RBV), pegylowany interferon alfa-2a (pegIFN alfa-2a).

Do tej pory interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, oraz peginterferon alfa-2b nie były przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie oceniane przez Agencję są:

produkt leczniczy Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV” <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4036-065-2015-zlc>

produkt leczniczy Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C ICD-10 B 18.2)” z genotypem 1 lub 4 HCV <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4058-076-2015-zlc>

produkt leczniczy Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV” <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4034-064-2015-zlc>

produkt leczniczy Pegasys (peginterferonum alfa-2a) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2)” z genotypem 1, 2, 3, lub 4 w populacji dzieci i młodzieży od 5 do 17 r.ż.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4046-070-2015-zlc>

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
Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"	Stanowisko RP nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2” we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (dwi- 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. <p><u>Uzasadnienie</u></p> 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" w zaproponowanym kształcie. Pomimo optymistycznych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem komparatorów, wydatki prognozowane w analizie wpływu na budżet wskazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii w zaproponowanej populacji docelowej spowoduje znaczący wzrost kosztów inkrementalnych terapii WZW C, co może przekraczać możliwości budżetowe płatnika publicznego. Jednocześnie wskazać należy, że dokonane obserwacje w warunkach badania klinicznego, przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, opublikowane w ograniczonym zakresie dowody naukowe (i raporty z badań) stanowią niewystarczający dowód, aby uzasadnić finansowanie terapii w populacji opisanej warunkami wnioskowanego programu lekowego w ramach prognozowanego wpływu na budżet. Podnieść jednocześnie należy argument, że wysokie koszty terapii w większym stopniu konsumują zasoby finansowe, które są konieczne dla sfinansowania leczenia pacjentów, także tych oczekujących na leczenie. Wyniki dla trzymiesięcznego okresu SVR są bardzo obiecujące, ale niemniej istotną kwestią jest również ocena trwałości uzyskanego punktu końcowego i oddalenia nawrotu choroby (ponownego wzrostu wirerii) w czasie dłuższym niż 12 tygodniowy, który jest wskazywany w przedłożonych analizach. Z uwagi na fakt, że wirusowe zapalenie wątroby typu C jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno w kontekście społecznym, jak i indywidualnego pacjenta, istotne będzie w dalszej ocenie określenie jaka wielkość efektu zdrowotnego zdefiniowana jako czas utrzymywania się</p>

	<p>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 zaawansowania 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 pegylovanym 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 (...) pozwalają na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) sięgającą (w zależności od genotypu wirusa) od 95 do 100% chorych, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (...); jak i w przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej (...). 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 pegylovanym 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 (...). 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. (...) Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na temat wnioskowanej technologii jednoznacznie popierają jej finansowanie ze środków publicznych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/SRP/U_15_157_1505</p>	<p>SVR będzie uzasadniać finansowanie terapii. Z jednoczesnym uwzględnieniem faktu, że WZW C jest chorobą zakaźną i wzrost wiremii nie zawsze musi demonstrować nawrót choroby. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/REK/RP_3_5_2015_Viekirax.pdf</p>
--	---	--

		07 stanowisko 57 Viekirax w ref.pdf	
Dazabuwir			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"	<p>Stanowisko RP nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady (...)</p> <p><u>Uzasadnienie</u> jest identyczne z uzasadnieniem stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/034/SRP/U_15_158_1505_07_stanowisko_58_Exviera_w_ref.pdf</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, EAN 8054083006499, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> jest identyczne z uzasadnieniem Rekomendacji Prezesa Agencji nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/036/REK/RP_36_2015_Exviera.pdf</p>
Symeprewir			
W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”	<p>Stanowisko RP Nr 33/2015 z dnia 30.03.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 24/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Olysio (symeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360, stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Ze względu na ograniczenia przyjętego modelu ekonomicznego, Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający. Jednocześnie Rada proponuje wprowadzić następujące zmiany do zaproponowanego opisu programu lekowego: 1. Rezygnacja z oznaczania IL-28B; 2. Rezygnacja z różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w kwestii zaawansowania st. włóknienia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji zidentyfikowano 6 badań randomizowanych dla symeprewiru. Zgodnie z opublikowanymi wynikami badań terapia symeprewierem wykazuje większe bezpieczeństwo (mniej działań niepożądanych) oraz skuteczność w odniesieniu do przyjętych komparatorów. Ze względu na bardzo duże obciążenie dla budżetu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsulek, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2", pod warunkiem uzyskania porównywalnych miesięcznych kosztów terapii symeprewierem do kosztów terapii boceprewirem/telaprewierem oraz pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie uzależniać finansowanie terapii od uzyskiwanych efektów zdrowotnych i dzięki któremu będzie możliwe monitorowanie efektów zdrowotnych stosowanej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów wnioskowanej terapii z technologiami obecnie stosowanymi, rekomenduje objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii. Ocena skuteczności stosowania wnioskowanego produktu wskazuje na możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne w docelowej populacji HCV-1, ale przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalność terapii symeprewierem względem telaprewiru i boceprewiru. Przez co nie jest zasadne finansowanie terapii</p>

		<p>płatnika publicznego, Rada proponuje rozważyć ograniczenie populacji do pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/012/SRP/U_10_109_1503_30_stanowisko_33_Olysio_w_ref.pdf</p>	<p>symepwirem powyżej kosztów aktualnie stosowanych terapii boceprewirem i telaprewirem. Na przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia wskazywać mogą przede wszystkim wyniki oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, ale brak dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę ocenianej terapii, które uzasadniałyby wzrost kosztów terapii. W perspektywie płatnika publicznego zastosowanie schematu terapii trójlekowej z symepwirem zamiast dwulekowej peginterferonu z rybawiryną wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej w horyzoncie analizy.</p> <p>Dowody naukowe przedstawione dla leczenia pacjentów z genotypem 4 mają bardzo ograniczoną wiarygodność (...) objęcie refundacją symepwiru szczególnie w tej populacji wymagałoby uzależnienia refundacji od uzyskiwanych efektów zdrowotnych. (...) http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/012/REK/RP_2_4_2015_Olysio.pdf</p>
Telaprewir			
<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: • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera, • wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia trójlekowa z telaprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową (pegylowany interferon alfa (Peg INF) + Rybawiryna (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 69-75% chorych dotychczas nieleczonych (44% 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 (...) [Uwaga AOTMiT: całość proponowanych zmian dostępna w materiale źródłowym]. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/279/SRP/U_6_58_150218_stanowisko_21_Incivo.pdf</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo, telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, wskazującej na niepewność oszacowań korzyści zdrowotnych 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. Za negatywną rekomendacją przemawia ryzyko związane z profilem bezpieczeństwa technologii wnioskowanej, niepewność związana z wnioskowaniem o efektywności leczenia przeprowadzonym na podstawie populacji niespójnej z opisem programu lekowego oraz niepewność oszacowań wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika. 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. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/279/REK/RP_1_3_2015_Incivo.pdf</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 profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>
Boceprewir			
<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 RP 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> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: •wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1.Terapia trójlekowa z boceprevirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową: pegylovanym interferonem alfa (Peg INF) + Ribawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (...) u 68% chorych dotychczas nie leczonych (u 40% leczonych wcześniej Peg INF+RBV (...), 75% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (29% w przypadku terapii standardowej) (...), 52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (u 7% wcześniej leczonych Peg INF+RBV) (...), 50% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (u 39% wcześniej leczonych Peg INF+RBV) (...). 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 farmakoekonomicznych” (...). Utrzymywanie tego kryterium w proponowanym programie lekowym jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoekonomicznych, gdyż powoduje wykluczenie ze stosowania terapii trójlekowej grupy pacjentów nieleczonych z genotypem CC</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 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> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że wyniki przedstawionych badań nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji podanej we wskazaniu w związku z czym nie ma podstaw do wydania pozytywnej decyzji. Na podstawie badań nie ma możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa docelowej populacji. Ponadto sugerują one niską skuteczność w grupie pacjentów z 3 i 4 stopniem zwłóknienia z równoczesnym niższym stopniem bezpieczeństwa. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera). Przedstawiony proponowany program zawiera liczne niedociągnięcia. Wszystkie rekomendacje eksperckie nie zalecają genotypowania IL 28B jako kryterium kwalifikacyjnego do leczenia. Dodatkowo program nie obejmuje leczenia pacjentów z genotypem 5 i 6. W świetle aktualnego programu lekowego leczeniem objęci byli pacjenci ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer’a co wiąże się z brakiem takiej populacji wnioskowanej jak „pacjenci leczeni wnioskowaną technologią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub</p>

		<p>IL28B, która mogłaby uzyskać najwyższą, bo około 90% skuteczność terapii. (...) 4. Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej omawianego programu lekowego. Badania włączone do analizy dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki analizy post hoc). W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera). 5. Kontrowersje wzbudza również kwalifikacja chorych z brakiem zwłóknienia wątroby lub we wczesnych fazach zwłóknienia do terapii trójlekowej. Wg rekomendacji amerykańskich AASLD/IDSA 2014 – „zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia (F0 wg skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (F1 lub F2 w skali Metavir) w celu poczekania na terapię alternatywną, potencjalnie bardziej skuteczną czy przynoszącą 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. 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? 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>http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/SRP/U_3_14_15011_6_stanowisko_3_Victrelis_w_ref.pdf</p>	<p>1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera”. Analiza ekonomiczna wskazuje na fakt, że proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie.</p> <p>http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/REK/RP_3_2015_Victrelis.pdf</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</p>	<p>Stanowisko RP Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+RBV), do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej</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,</p>

lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.		skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.	polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.
Rybawiryna			
W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”/ W sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.	<p>Stanowisko RP Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.</p>
Interferon pegylowany			
W sprawie finansowania 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.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PegINF alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania PegINF alfa-2a o chorych dotychczas nieleczonych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, 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</p>	-

		refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV jest skuteczny w terapii 1 rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.	
--	--	--	--

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: B 18.2 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

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

Epidemiologia

Poniższy cytat pochodzi z AKL wnioskodawcy (s. 26-28):

„Zapadalność na WZW C, według danych krajowych, utrzymuje się obecnie na poziomie zbliżonym do początku pierwszej dekady XXI wieku, w tym >95% przypadków dotyczy formy przewlekłej. W okresie 2005–2007 zapadalność gwałtownie wzrosła nawet o ponad 50% względem lat o najniższej zapadalności (współczynnik zapadalności 5,1/100 000 osób w roku 2001 oraz 7,9/100 000 osób w roku 2005), po czym ponownie wróciła do wartości <6,0/100 000 osób. Zaobserwowany skok tłumaczy się wprowadzeniem nowych standardów definiowania WZW C i zwiększeniem działań Inspekcji Sanitarnej. Od kilku lat w Polsce stosuje się obecnie dwie definicje rozpoznania WZW C. Pierwsza, z roku 2005, uwzględnia „przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz potwierdzone obecnością przeciwciał anty-HCV”. Natomiast druga, z 2009 roku, obejmuje „przypadki potwierdzone laboratoryjnie”. Jednakże niezależnie od przyjętej definicji, otrzymuje się zbliżone wskaźniki zapadalności dla lat 2009-2012 (...). Warto również podkreślić, że zapadalność na WZW C u mężczyzn jest średnio około 25% większą niż u kobiet, a także odnotowuje się około 50% więcej przypadków WZW C na obszarach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi (Parda 2014, Mazurek 2001, Bielak 2003, Kuszewski 2004, Czarkowski 2005, Czarkowski 2006, Rosińska 2007, Bobel 2008, Laskus 2009, Stępień 2010, Rosińska 2011, Rosińska 2012, Rosińska 2013). Liczba zgonów z powodu ostrej WZW C oscyluje w zakresie 2–12 przypadków na rok w latach 1997-2012 (wskaźnik umieralności 0,02/100 tys.). Wskaźnik umieralności z powodu pWZW C w 1997 roku wynosił 0,04/100 tys., a w 2012 roku 0,54/100 tys. osób (...) (Parda 2014, Mazurek 2001, Bielak 2003, Kuszewski 2004, Czarkowski 2005, Czarkowski 2006, Rosińska 2007, Bobel 2008, Laskus 2009, Stępień 2010, Rosińska 2011, Rosińska 2012, Rosińska 2013). CDA (ang. *Center for Disease Analysis*) szacuje, że na 200 506 osób w Polsce zakażonych HCV w roku 2013, 671 zmarło z powodu zaburzeń wątrobowych, 16 269 cierpi na włóknienie wątrobowe, 1 505 na zdekompenzowaną marskość wątroby, a 786 na raka wątrobowokomórkowego (CDA 2013). Analiza danych z 22 ośrodków leczących WZW C zlokalizowanych na terenie 13 województw, pokazuje, iż typy genotypów wirusa HCV identyfikowanych od dekady w Polsce pozostają niezmiennie. Dominuje genotyp 1 HCV (GT1), którego częstość rozpoznania regularnie rośnie względem coraz rzadziej występujących genotypów 3 i 4 (...). Pozostałe genotypy występują w pojedynczych przypadkach, a zakażenia HCV o genotypie 5 nie odnotowano w Polsce. (Szczekliki 2014, Panasiuk 2013, Państwowa Inspekcja Sanitarna). Ponadto, w populacji pacjentów zakażonych GT1 dominuje podtyp 1b HCV (97,5% GT1 spośród wszystkich osób zakażonych HCV GT1) (*Johns Hopkins Medicine*)”

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. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingót 2007). 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 całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 wyniosła:

- w 2013 r. – 35 488,
- w 2014 r. – 36 106,
- w 2015 r. (pierwszy kwartał) – 18 980

Tabela 2. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów

Ekspert		Opinia
Eksperci kliniczni	Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon – KW w dziedzinie chorób zakaźnych	„Ocena jest trudna i mogę tylko odnieść-estymować krajowe zapotrzebowanie w kontekście własnych potrzeb. Jeśli chodzi o finansowanie leczenia zakażenia HCV mój Ośrodek – Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Gromkowskiego w Wrocławiu jest trzecim ośrodkiem w kraju. Na nieformalnej liście (nie mogę jej prowadzić oficjalnie, gdyż nie spełniają kryteriów leczenia schematami opartymi o IFNalfa) na leczenie oczekuje 135 osób z przewidywanym okresem przeżycia (progresja choroby wątroby) nie dłuższym niż 1-5 lat jeśli nie otrzymają terapii bezinterferonowej. Ta liczba narasta ok. 2 osoby tygodniowo – są to: 1. nowo rozpoznane przypadki ze zbyt zaawansowaną chorobą wątroby, 2. z p/wskazaniami do podawania schematu opartego o IFNalfa i RBV; 3. osoby u których wyjściowa terapia oparta o PEGIFNalfa/RBV (skuteczność w HCVG1 ok. 45%) nawet z nowymi DAA (skuteczność do 80%) okazała się nieskuteczna. 4. pojedyncze osoby, u których wyjściowa terapia I-free okazała się nieskuteczna Sądzę, że wprowadzenie nowych terapii opartych o skuteczniejsze schematy nawet zawierające IFN I RBV radykalnie zmniejszy liczbę pacjentów kwalifikowanych i wymagających bezinterferonowych [terapii – przyp. analityka Agencji]. Liczbę osób wymagających terapii bezinterferonowych oceniam w Polsce na 700-800 osób rocznie z tendencją do zmniejszania tej liczby rocznie”.
	[REDAKTOWANE]	„Wcześniejsza terapia przewlekłych zakażeń HCV uwzględniła stosowanie dwóch leków, tj. pegylowanego ineterferonu i rybawiryny jako podstawę leczenia. Dotyczyło to zakażeń wszystkimi genotypami HCV. Elementem różnicującym był czas leczenia, zależny od zakażającego genotypu i kinetyki wirerii w przebiegu terapii. W przypadku zakażeń genotypem 1 część pacjentów miała wskazania do leczenia trójlekowego z udziałem inhibitora proteazy. W rzeczywistości nie zmieniło to liczby pacjentów oczekujących na terapię bezinterferonową, wśród których bezdyskusyjnie znajdują się zarówno pacjenci z przeciwwskazaniami, jak i nieskutecznie leczeni w schematach interferonowych. Zobjektywizowanie liczby zakażonych HCV, którzy powinni być włączeni do tej terapii jest trudne, gdyż nie dysponujemy wykazem tych osób. Należy liczyć się z sytuacją, w której do terapii będą kwalifikowani tylko chorzy o największym zaawansowaniu choroby. W konsekwencji liczba leczonych może sięgać od kilkuset do 2-3 tysięcy pacjentów rocznie (zależnie od ceny)”
Organizacje reprezentujące pacjentów	[REDAKTOWANE]	„1850 osób ze wskazaniem do terapii podanym na początku formularza, 360 nowych przypadków w ciągu roku (oszacowanie własne), 1200 osób, u których technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją (oszacowanie własne)”

Etiologia i patogenezę

Poniższe cytaty pochodzą z AKL wnioskodawcy (s. 18-20):

„Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój pWZW C jest wirus HCV.(...) Materiał genetyczny zsekwencjonowano w roku 1989, co też pozwoliło na określenie przynależności wirusa do rodziny *Flaviviridae* (flawiwirusy). Wirus zakaża dzięki interakcjom z białkami powierzchniowymi komórek wątroby gospodarza i dostaje się do ich wnętrza poprzez endocytozę. Następnie uwalniany jest RNA, który staje się matrycą do produkcji białek wirusa i powielenia RNA przez mechanizmy komórkowe gospodarza (*Preciado 2014, Nitkiewicz 2004, Juszczyk 2009*) (...) Genom wirusa charakteryzuje duża zmienność genetyczna.(...) Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa (cyfry 1–6) między którymi różnice w sekwencji mogą nawet sięgać do 35%. W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty. Szacuje się, że liczba nowych mutacji w populacji wirusa u pacjenta w fazie przewlekłej zakażenia wynosi około 10^9 – 10^{12} na dobę. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia, jakość odpowiedzi na terapie lekowe, jak i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. (*Szczeklik 2014, Preciado 2014, WHO 2014, WHO GAR, Caraballo Cortes 2011*) (...) Do zakażenia może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. (...) Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne,

stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania czy podczas przyjmowania narkotyków (*Panasiuk 2013, Medycyna Praktyczna*).

Ponadto wskazuje się na następujące czynniki ryzyka rozwoju pWZW C: znaczna ilość przetoczona krwi, bezobjawowy przebieg ostrej WZW C, wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia, immunosupresja. (*Szczeklik 2014*)”

Obraz kliniczny

Poniższy cytat pochodzi z AKL wnioskodawcy (s. 24):

„Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Niemniej, choroba w tej fazie jest progresywna i na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom miąższu wątroby (...) W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przetyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w miąższu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi (*Kozłowska, Mauss 2014, Treatment action group*). Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe (*Kozłowska*)”

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 Scheuera. Poniżej przedstawiono opis skali Scheuera 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 kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przeszłowa	marskość

Tabela 4. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak włóknienia	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

Poniższe cytaty pochodzą z AKL wnioskodawcy (s. 21-22):

„Warunkiem rozpoznania przewlekłych chorób o etiologii HCV jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia (*PGE HCV 2014*).

Wstępne rozpoznanie opiera się na badaniach o charakterze przesiewowym służącym potwierdzeniu obecności przeciwciał anti-HCV. Wynik dodatni badania nie pozwala odróżnić choroby czynnej od przebytej. Obecność przeciwciał anti-HCV świadczy o kontakcie z wirusem, ale nie potwierdza czy zakażenie jest aktywne lub czy doszło do eliminacji wirusa. W takim przypadku należy przeprowadzić test jakościowy i ilościowy metodą PCR na obecność RNA HCV. Oznaczenie jakościowe informuje o występowaniu wirusa w krwi pacjenta, a oznaczenie ilościowe określa liczbę cząstek wirusa. (...) Po potwierdzeniu zakażenia HCV należy dokonać oceny stanu pacjenta z pWZW C poprzez przeprowadzenie: wywiadu i badania przedmiotowego; badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi z uwzględnieniem liczby płytek, wskaźniki czynności wątroby jak ALT czy aminotransferaza asparaginowa (AST); oznaczenia ilościowego RNA HCV oraz określenie genotypu wirusa u pacjentów z planowanym leczeniem przeciwwirusowym; oceny włóknienia wątroby. Około 1/3 chorych na pWZW C nie wykazuje podwyższonego poziomu ALT w surowicy. Większość pacjentów z pWZW C charakteryzuje się podwyższonym poziomem ALT, aczkolwiek nie wykazano korelacji pomiędzy aktywnością tego enzymu a obrazem histologicznym wątroby (*Mauss 2014*)”

Poniższy cytat pochodzi z AKL wnioskodawcy (s. 153):

„Wytyczne polskie (PGE) oraz europejskie (EASL) nie zalecają genotypowania IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii, ponieważ proces ten ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych (*PGE HCV 2014, EASL 2014*). Dlatego też niniejsza analiza nie była ukierunkowana na ocenę wyników w warstwach w zależności od genotypu IL28B (CC, CT, TT). Tym niemniej ze względu na fakt, że w populacji osób nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b komparatorem dla ocenianej interwencji jest terapia trójlekowa stosowana tylko w zawężonej grupie chorych z IL28B TT, przeprowadzono krótką analizę dostępnych danych. W badaniach dla DCV w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym odsetki pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną były zbliżone w subpopulacjach chorych z IL28B CC oraz IL28B innym niż CC (*non-CC*), co potwierdza, że leki DAA stosowane w terapiach bezinterferonowych są skuteczne niezależnie od genotypu IL28B (*Sulkowski 2014, Manns 2014, Chayama 2014*)”

Leczenie i cele leczenia

Poniższy cytat pochodzi z AKL wnioskodawcy (s. 29):

„Leczenie ma na celu eliminację HCV z ustroju, a dobór terapii zależy między innymi od genotypu wirusa zidentyfikowanego u chorego, a także stopnia zaawansowania choroby. Leki przedstawione poniżej w podziale grupowym podaje się najczęściej w schematach dwu- i trójlekowych (Tabela 6). Genotyp wirusa warunkuje wielkość dawki, jak i czas trwania terapii (*PGE HCV 2014, Mauss 2014*).”

„Leczeniem powinni być objęci wszyscy zakażeni HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby i zaawansowaniem włóknienia na poziomie F \geq 1. Ma ono na celu przede wszystkim zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby. Należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych: z włóknieniem wątroby (F \geq 3), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krieglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna, chłoniaki B-NHL i inne), z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV kwalifikowanych do terapii antywirusowej, współzakażonych HBV.” (*PGE HCV 2015*)

„W rekomendacjach uwzględniono wyłącznie leki, które zostały zarejestrowane w jakimkolwiek kraju na świecie, a zwłaszcza przez EMA (*European Medicines Agency*) lub FDA (*Food and Drug Administration*), gdyż oznacza to prawdopodobną dostępność w Polsce.

Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (*leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej*)

Grupy leków	Klasy	Leki	dawka dobową
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA – <i>Direct Acting Antivirals</i>)	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir (ASV) Boceprewir (BOC) Parytaprewir (PTV) Symeprewir (SMV) Telaprewir (TVR)	400 mg/dz. w 2 dawkach 2400 mg/dz. w 3 dawkach 150 mg/dz. w 1 dawce* 150 mg/dz. w 1 dawce 2250 mg/dz. w 2 dawkach
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir (DSV)	500 mg/dz. w 2 dawkach

		Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz. w 1 dawce**
	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV) Ledipaswir (LDV) Ombitaswir (OBV)	60 mg/dz. w 1 dawce 90 mg/dz. w 1 dawce** 25 mg/dz. w 1 dawce*
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.
Inne		Rybawiryra (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg

* PTV i OBV występuje w jednej tabletkie wraz z rytonawirem (r)

** SOF może występować w jednej tabletkie z LDV

Dopuszcza się możliwość stosowania innych leków z grupy DAA po uzyskaniu stosownej rejestracji EMA lub FDA, zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego. W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii:

PegIFN α + RBV

PegIFN α + RBV + DAA

DAA + DAA +/- DAA +/- RBV” (PGE HCV 2015)

Przebieg naturalny i rokowanie

„W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U 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 pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. **Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągną SVR.** Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).” (Szczekliki 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 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Daklinza, tabletki powlekane po 60 mg, 28 tabl., nieperforowane blistry kalendarzowe, EAN: 5909991184971
Substancja czynna	daklataswir (w postaci dichlorowodoru)
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu.

Źródło: ChPL Daklinza

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również produkty lecznicze Daklinza w opakowaniu zawierającym 28 tabletek po 30 mg powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych lub w nieperforowanych blistrach kalendarzowych oraz 28 tabletek po 60 mg powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Źródło: dokumenty refundacyjne,

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - All Authorised presentations/human/003768/WC500172847.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003768/WC500172847.pdf)

(data dostępu: 19.05.2015 r.), ChPL Daklinza

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna				
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 22 sierpnia 2014 r.				
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 22 sierpnia 2014 r.				
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”				
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia. Zalecane schematy i czas trwania leczenia podano poniżej w tabeli (źródło ChPL*):				
	Populacja pacjentów		Leczenie	Czas leczenia [tyg.]	Czas leczenia - uwagi
	Genotyp	obecność/brak marskości			
	1 lub 4	brak marskości	Daklinza + sofosbuwir	12	U wcześniej leczonych pacjentów, w tym inhibitorem proteazy NS3/4A, należy rozważyć przedłużenie leczenia do 24 tygodni (...)
	wyrównana marskość	Daklinza + sofosbuwir	24	U wcześniej nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i korzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak genotyp IL28B CC i (lub) niska początkowa wartość wirerii, można rozważyć skrócenie leczenia do 12 tygodni. U pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby lub innymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak doświadczenie z wcześniejszego leczenia, należy rozważyć dodanie rybawiryny.	
3	wyrównana marskość i (lub) wcześniej leczeni	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna	24	-	
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.				
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (<u>rdzeń tabletki</u> : laktoza bezwodna, celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, krzemu dwutlenek (E551), magnezu stearynian; <u>otoczka tabletki</u> : hypromelloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogl 400, indygokarmina lak (E132), żelaza tlenek żółty (E172). Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi silnie indukującymi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i transporter glikoproteiny P (P-gp), przez co mogącami doprowadzić do zmniejszonej ekspozycji i obniżenia skuteczności produktu leczniczego Daklinza. Do takich substancji czynnych należą m.in. fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina,				

	fenobarbital, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, podawany ogólnoustrojowo deksametazon i preparaty ziołowe dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

(szczegóły – Rozdz. 2.5.3 AWA)

Źródło: ChPL Daklinza

Do tej pory produkt leczniczy Daklinza nie został zarejestrowany przez FDA. FDA przyznało dla schematu daklataswir w skojarzeniu z asunaprewirem tzw. status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*). Przedstawione dane dowodziły skuteczności terapii DCV+ASV w leczeniu przewlekłego WZW C z genotypem 1b wirusa. Następnie firma BMS złożyła do FDA wnioski o rejestrację nowego leku (ang. *New Drug Application*, NDA) dla daklataswiru i asunaprewiru w leczeniu WZW C z genotypem 1b wirusa. Następnie BMS wycofało wniosek NDA dla asunaprewiru w schemacie DCV+ASV w leczeniu WZW z genotypem 1b wirusa. Z tego względu FDA zwróciło się z prośbą o przekazanie dodatkowych danych (ang. *Complete Response Letter*, CRL) dla daklataswiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w leczeniu WZW. Następnie FDA przyznało zmieniony status terapii przełomowej dla schematu daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu WZW, w którym przedstawione badanie obejmowało chorych na WZW z genotypem 1b wirusa z zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh Class B lub C) i chorych po przeszczepie wątroby, u których nastąpił nawrót HCV o genotypie 1.

Dodatkowo, firma BMS złożyła wniosek NDA dla daklataswiru w leczeniu WZW C z genotypem 3 wirusa.

Źródło: <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-submits-ndas-daclatasvir-and-asunaprevir-us-fda-treatment-hepatit>
<http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-us-fda-breakthrough-therapy-designation-all-oral-daclata>
<http://news.bms.com/press-release/rd-news/bristol-myers-squibb-statement-about-asunaprevir-us>
<http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-complete-response-letter-us-food-and-drug-administration>
<http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-amended-us-fda-breakthrough-therapy-designation-investig>
<http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-announces-acceptance-new-drug-application-investigational-daclata>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	utworzenie odrębnej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)
Kryteria włączenia do programu	<p>1.1 Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby wywołane genotypem 1b HCV i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność wiremii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, 2) obecność przeciwciał anty HCV 3) stwierdzone włóknienie wątroby dopowiadające zaawansowaniu co najmniej F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4) ocenione przy pomocy elastografii wątroby lub biopsji wątroby – nie dotyczy pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego, rozbieżności lub niejednoznacznych wyników wskazane jest wykonanie biopsji wątroby, której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające. <p>2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji: Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV stosuje się u pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) uprzednio nieleczonych, b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną c) z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty HCV;

	<p>3) niewyrównana marskość wątroby; 4) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 5) ciąża lub karmienie piersią; 6) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); 7) inne przeciwwskazania do stosowania daklataswiru lub innego doustnego leku przeciwwirusowego o aktywności HCV, wymienione w charakterystyce produktu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 3 w trakcie leczenia; 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: a) w opinii lekarza prowadzącego terapię, lub b) zgodnie z charakterystykami lub ich odpowiednikami dla stosowanych produktów leczniczych 3) nieskuteczność terapii określona – dla danego schematu leczenia – w odpowiedniej charakterystyce</p>
Dawkowanie i sposób podawania*	<p>1. Daklataswir stosowany jest w dawce 60 mg (1 tabletkę 1 x dziennie). 2. Daklataswir stosowany jest w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV, stosowanym w zakażeniach genotypem 1b w schematach zgodnych z opisanymi w charakterystyce produktu lub EPAR <i>European public assessment report</i> – Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające). 3. Daklataswir nie może być stosowany w monoterapii oraz z lekami, które w swoich charakterystykach nie posiadają opisu dawkowania z daklataswirem. 4. Daklataswir nie może być stosowany przez okres dłuższy niż 24 tygodnie.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>a) w 1 dniu: - morfologia krwi; - oznaczenie wartości AIAT; - oznaczenie wartości AspAT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tygodniu: - oznaczenie wartości AIAT i AspAT; - morfologia krwi; c) w 4 tygodniu: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; d) w 12 tygodniu: - oznaczenie aktywności GGTP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; e) w 24 tygodniu: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; f) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia: - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	-

Źródło: uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze (ICD-10 B 18.2) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym”

* Wg informacji przekazanych przez wnioskodawcę zapisy przedstawione w tej części projektu programu lekowego wskazują,

Komentarz analityków Agencji przedstawiono w Rozdz. 7. Uwagi do zapisów programu lekowego.

Źródło: materiały wnioskodawcy

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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 maja 2015 roku. W związku z tym, że jedyny produkt leczniczy zawierający substancję czynną daklataswir, tj. preparat Daklinza został zarejestrowany w UE w sierpniu 2014 roku (brak rejestracji w USA i w Kanadzie), do niniejszego raportu włączono dokumenty opublikowane w latach 2014–2015. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich dotyczące leczenia przewlekłego WZW typu C. Wytyczne z 2015 r.: *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, *Department of Veterans Affairs (DVA)*, *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*, *European Association for the Study of the Liver (EASL)* i *Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE HCV 2015)*, Wytyczne z 2014 roku: *Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO)*.

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.

We wszystkich wytycznych zagranicznych wśród rekomendowanych terapii w leczeniu WZW C u chorych z genotypem 1b wirusa **nieleczonych wcześniej**, a także u chorych **bezsukutecznie leczonych schematem PR w skojarzeniu bez/z inhibitorami proteazy** (ang. *protease inhibitors*, PI), tj. BOC lub TVR zaleca się schematy:

LDV+SOF,

LDV+SOF+RBV (wyłącznie u osób bezskutecznie leczonych schematem PR i z marskością wątroby),

OMB+PTV/R+DSV+/-RBV,

SOF+SMV.

W wytycznych europejskich i kanadyjskich zaleca się również schematy: SOF+PR oraz SMV+PR.

Jedynie w wytycznych europejskich zaleca się stosowanie schematu zawierającego daklataswir: DCV+SOF. W wytycznych kanadyjskich (CASL 2015) daklataswir i asunaprewir wymieniono jedynie wśród nowych opcji terapeutycznych, które są obecnie w fazie badań klinicznych. Wskazano, że aktualizacja wytycznych nastąpi po zarejestrowaniu substancji. W wytycznych amerykańskich (DVA 2015, AASLD 2015) nie wskazano żadnego schematu zawierającego daklataswir, co prawdopodobnie wynika z faktu, że do tej pory lek ten nie został zarejestrowany na terenie Stanów Zjednoczonych.

W wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia wśród rekomendowanych terapii leczenia WZW typu C u osób z genotypem 1 wirusa wymieniono schematy: SOF+RBV, SOF+PR, SMV+PR (wyłącznie u osób z genotypem 1b wirusa), BOC+PR oraz TVR+PR.

W najnowszych polskich wytycznych PGE HCV u chorych z genotypem 1b wirusa i z włóknieniem wątroby na poziomie F1-F4 i zaleca się schematy:

OMB+PTV/R+DSV,

DCV+ASV (po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce),

SOF+DCV (tylko F1-F3).

Ponadto, u osób z włóknieniem na poziomie F1-F2 rekomendowane są schematy BOC, TVR, SMV lub SOF w skojarzeniu z PegIFNa i RBV. U osób z włóknieniem na poziomie F3-F4 zaleca się stosowanie SOF w skojarzeniu z LDV, RBV lub SMV i/bez RBV. U osób z włóknieniem na poziomie F4 zalecana jest również terapia SOF w skojarzeniu z DCV i RBV.

U chorych z genotypem 1b wirusa i z **przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu** zaleca się schematy:

DCV+ASV (po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce),

OMB+PTV/R+DSV,

SOF z DCV lub z DCV+RBV, lub LDV, lub z RBV, lub z SMV+/-RBV.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono tabeli 11., a w tabeli 12. – podsumowanie rekomendacji klinicznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone *	AASLD 2015	<p><i>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C</i></p> <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</u></p> <p>ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. parytaprewir (150 mg)+rytonawir (100 mg)+ombitaswir (25 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tyg. Dodanie RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>=75 kg]) jest zalecane w przypadku wystąpienia marskości wątroby. sofosbuwir (400 mg)+symeprewir (150 mg) przez 12 tyg. (bez marskości wątroby) lub 24 tygodnie (z marskością wątroby)</p> <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, nie zaleca się terapii:</u></p> <p>sofosbuwir (400 mg)+rybawiryna (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>= 75 kg]) przez 24 tygodnie Peg-IFN+rybawiryna+/-sofosbuwir, symeprewir, telaprewir lub boceprewir przez od 12 do 48 tygodni monoterapii Peg-IFN, rybawiryną lub DAA</p> <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</u></p> <p>ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) przez 12 tygodni parytaprewir (150 mg)+rytonawir (100 mg)+ombitaswir (25 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tygodni sofosbuwir (400 mg)+symeprewir (150 mg)+/- RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>=75 kg]) przez 12 tygodni</p> <p><u>U osób z genotypem 1a lub 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</u></p> <p>ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) przez 24 tygodnie ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg)+RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>=75 kg]) przez 12 tygodni parytaprewir (150 mg)+rytonawir (100 mg)+ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) 12 tygodnie dla 1b HCV sofosbuwir (400 mg)+symeprewir (150 mg)+/-rybawiryna (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>=75 kg]) przez 24 tygodnie</p> <p>http://www.hcvguidelines.org/full-report/introduction</p>
	DVA 2015	<p><i>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C</i></p> <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 12 tygodni lub 8 tygodni, gdy HCV RNA<6 milionów IU/mL • parytaprewir (75 mg)+rytonawir (50 mg)+ombitaswir (12,5 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tygodni bez RBV u os. z genotypem 1b <p><u>U osób z genotypem 1 wcześniej nieleczonych, z marskością wątroby zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 12 tygodni bez RBV u os. z genotypem 1b • parytaprewir (75 mg)+rytonawir (50 mg)+ombitaswir (12,5 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tygodni • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 12 tygodni oraz rybawiryna 600 mg/dzień i zwiększyć o 200 mg/ dzień co 2 tygodnie, gdy hemoglobina utrzymuje się na poziomie ponad 10g/dL przez 12 tygodni – nie zalecane przez FDA <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 12 tygodni • parytaprewir (75 mg)+rytonawir (50 mg)+ombitaswir (12,5 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) bez RBV u os. z genotypem 1b <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa, z marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie +rybawiryna (1000 mg/dzień [<75 kg] lub 1200 mg/dzień [>=75 kg]) przez 12 tygodni – niezalecane przez FDA

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 24 tygodnie • parytaprewir (75 mg)+rytonawir (50 mg)+ombitaswir (12,5 mg)+dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + rybawiryna (1000 mg/dzień [<75 kg] lub 1200 mg/dzień [>=75 kg]) przez 12 tygodni u os. z genotypem 1b • ledipaswir (90 mg)+sofosbuwir (400 mg) raz dziennie przez 12 tygodni oraz rybawiryna 600 mg/dzień i zwiększyć o 200 mg/ dzień co 2 tygodnie, gdy hemoglobina utrzymuje się na poziomie ponad 10g/dL przez 12 tygodni – nie zalecane przez FDA <p>http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2015-02.pdf</p>
Kanada*	CASL 2015	<p><i>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C</i> <u>U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir+sofosbuwir przez 8-12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+simeprewir przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+ PegINF+rybawiryna przez 12 tygodni; symeprewir+ PegINF+rybawiryna przez 24 tygodnie <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, z marskością wątroby, wcześniej nieleczonych, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir+sofosbuwir przez 8-12 tygodni • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dwa razy dziennie dazabuwir+rybawiryna przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+simeprewir przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+ PegINF+rybawiryna przez 12 tygodni; symeprewir+ PegINF+rybawiryna przez 24 tygodnie <p>U osób z genotypem 1b wirusa, z/bez marskości, wcześniej nieleczonych, <u>nie rekomenduje się</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+rybawiryna • PegINF+rybawiryna+boceprewir/telaprewir <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir+sofosbuwir przez 12 tygodni • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dwa razy dziennie dazabuwir przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+simeprewir przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+ PegINF+rybawiryna przez 12 tygodni; symeprewir+ PegINF+rybawiryna przez 24-48 tygodni <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, z marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir+sofosbuwir+rybawiryna przez 12 tygodni • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dwa razy dziennie dazabuwir+rybawiryna przez 12 tygodni • alternatywnie sofosbuwir+ledipaswir przez 24 tygodnie • alternatywnie sofosbuwir+ PegINF+rybawiryna przez 12 tygodni • alternatywnie symeprewir+ PegINF+rybawiryna przez 24-48 tygodni <p>Wśród nowych opcji terapeutycznych, które są obecnie w fazie badań klinicznych, znajdują się leki przeciwwirusowe DAA: inhibitory proteazy NS3/4A (asunaprewir, gazoprewir, sowaprewir, vedroprewir), inhibitory NS5A (daklataswir, GS-5816, elbaswir, ACH-3102, samataswir), nienukleozydowe inhibitory proteazy (beklabuwir, GS-9669), nukleotydowe inhibitory proteazy (MK-3682, ACH-3422).</p> <p>http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf</p>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ogólnosiwiatowe	WHO 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C</p> <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z genotypem 1 wirusa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • boceprewir/telaprewir/symeprewir+PegINF+rybawiryna - rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa PegINF+rybawiryna • symeprewir+PegINF+rybawiryna – u os. z genotypem 1b wirusa • sofosbuwir+rybawiryna+/-PegINF – rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa PegINF+rybawiryna lub u os. z nietolerancją interferonu – brak terapii • DAA (telaprewir, boceprewir lub symeprewir)+PegINF+rybawiryna – rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa PegINF+rybawiryna <p>http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1</p>
Europa	EASL 2015	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C</p> <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych i u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+rybawiryna+sofosbuwir przez 12 tygodni • PegINF+rybawiryna+symeprewir przez 12 tygodni – u os. wcześniej nieleczonych lub z nawrotem; przez 24 tygodnie – częściowa lub brak odpowiedzi po leczeniu • sofosbuwir+ledipaswir przez 8-12 tygodni • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni • sofosbuwir+symeprewir przez 12 tygodni • sofosbuwir+daklataswir przez 12 tygodni <p><u>U osób z genotypem 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, wcześniej nieleczonych i u których leczenie Peg-IFN i RBV i/bez TVR lub BOC nie powiodło się zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+rybawiryna+sofosbuwir przez 12 tygodni • PegINF+rybawiryna+symeprewir przez 12 tygodni – u os. wcześniej nieleczonych lub z nawrotem; przez 24 tygodnie – u os. z częściową lub brakiem odpowiedzi po leczeniu • sofosbuwir+ledipaswir+rybawiryna przez 12 tygodni lub sofosbuwir+ledipaswir przez 24 tygodnie • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir+rybawiryna przez 12 tygodni • sofosbuwir+symeprewir+rybawiryna przez 12 tygodni lub sofosbuwir+symeprewir przez 24 tygodnie • sofosbuwir+daklataswir+rybawiryna przez 12 tygodni lub sofosbuwir+daklataswir przez 24 tygodnie <p>http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf</p>

Kraj /region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PGE HCV 2015	<p><i>Rekomendacje leczenia WZW typu C</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób wcześniej nieskutecznie leczonych schematem opartym o PegIFNα należy stosować terapię bezinterferonową niezależnie od zaawansowania włóknienia wątrobowego <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa z małym nasileniem włóknienia wątroby (F1-F2) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • boceprewir+PegIFNα+rybawiryna – u pacjentów dotychczas nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFNα+RBV • daklataswir+sofosbuwir przez 12 tygodni – u chorych wcześniej leczonych przedłużyć do 24 tygodni i rozważyć dodanie RBV • daklataswir+asunaprewir – po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni – wyłącznie u os. z genotypem wirusa 1b • telaprewir+PegIFNα+rybawiryna przez 12 tygodni – u pacjentów dotychczas nieleczonych lub z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFNα+RBV • sofosbuwir+PegIFNα+rybawiryna przez 12 tygodni. W przypadku skojarzenia sofosbuwiru z ledipaswirem zalecana długość terapii – 12 tyg. u chorych wcześniej nieleczonych, 24 tygodnie – u pozostałych • symeprewir+PegIFNα+rybawiryna przez 12 tygodni <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3-F4) oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni – u zakażonych G1b, z włóknieniem F3 • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni – u zakażonych G1b, z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby • daklataswir+sofosbuwir przez 12 tygodni – z włóknieniem F3 • daklataswir+sofosbuwir+rybawiryna przez 24 tygodnie – z włóknieniem F4 • sofosbuwir+ledipaswir przez 12 tygodni – z włóknieniem F3 • sofosbuwir+ledipaswir przez 24 tygodnie – z włóknieniem F4 i wyrównaną funkcją wątroby • sofosbuwir+symeprewir+/-rybawiryna przez 12 tygodni • sofosbuwir+rybawiryna przez 24 tygodnie – przy braku możliwości zastosowania skojarzenia sofosbuwiru z daklataswirem lub z symeprewirem • daklataswir+asunaprewir – po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni – u zakażonych G1b • parytaprewir+rytonawir+ombitaswir+dazabuwir przez 12 tygodni – u zakażonych G1b • daklataswir+sofosbuwir przez 12 tygodni • daklataswir+sofosbuwir+rybawiryna przez 24 tygodnie • sofosbuwir+ledipaswir przez 12 tygodni • sofosbuwir+ledipaswir przez 24 tygodnie • sofosbuwir+symeprewir+/-rybawiryna przez 12 tygodni • sofosbuwir+rybawiryna przez 24 tygodnie – przy braku możliwości zastosowania skojarzenia sofosbuwiru z daklataswirem lub z symeprewirem • daklataswir+asunaprewir – po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce <p>http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf</p>

*Obecnie preparat Daklinza (daklataswir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu WZW C o genotypie 3 wirusa jest w trakcie procedury rejestracyjnej na terenie Stanów Zjednoczonych. <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-announces-acceptance-new-drug-application-investigational-daclata>

W Kanadzie preparat Daklinza (daklataswir) jest w trakcie oceny. <https://www.cadth.ca/daclatasvir>

Tabela 14. Rekomendacje kliniczne

Populacja			Rekomendowane interwencje										
Genotyp HCV	Wcześniejsza terapia	Stan wątroby	LDV+SOF	LDV+SO F+RBV	OMB+PTV-R+DSV	SOF+SMV	SOF+RBV	SOF+P R	SMV+P R	BOC+P R	TVR+P R	DCV+S OF	DCV+AS V
AASLD 2015 (Stany Zjednoczone)													
1b	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+	+							
		Z marskością	+		+ ⁺ RBV	+							
	Bezsukutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+							
		Z wyrównaną marskością	+	+	+ ⁺ RBV	+ ⁺ RBV							
DVA 2015 (Stany Zjednoczone)													
1	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+ ⁺ RBV								
		Z marskością	+	+ ¹	+ ⁺ RBV								
	Bezsukutecznie leczeni PR	Bez marskości	+		+ ⁺ RBV								
		Z marskością	+	+ ¹	+ ⁺ RBV								
CASL 2015 (Kanada)													
1b	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+	+		+	+				
		Z marskością	+		+ ⁺ RBV	+		+	+				
	Bezsukutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+		+	+				
		Z marskością		+	+ ⁺ RBV	+		+	+				
WHO 2014													
1	bd	bd					+	+	+ ^{1b}	+	+		
EASL 2015 (Europa)													
1b	Nieleczeni wcześniej i bezsukutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+		+	+			+	
		Z wyrównaną marskością	+		+	+		+	+			+	
PGE HCV 2015 (Polska)													
1	bd	F0-F2	+		+ ^{1b}			+	+	+ ²	+ ²	+	+ ³
	bd	F3-F4*	+ ^{A; B+C}		+ ^{1b A; B+C}	+ ⁺ RBV	+					+ ^B + ⁺ RBV; C	+ ³
1b	z wskazaniami lub nietolerancją interferonu		+		+	+ ⁺ RBV	+					+ ⁺ RBV	+ ³

1 – niezatwierdzone przez FDA; 2 – nieleczeni lub z nawrotem zakażenia po niesukutecznej terapii PegIFNα+RBV; 3 – po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce; A – z włóknieniem wątroby F3; B – z włóknieniem wątroby F4; C – z wyrównaną funkcją wątroby; B+C – z włóknieniem wątroby F4 i z wyrównaną funkcją wątroby; 1b – os. wyłącznie z genotypem HCV 1b; +/- RBV – dodanie rybawiryny do rozważenia; +RBV – w skojarzeniu z rybawiryną

* Marskość wątroby stanowi włóknienie na poziomie F4 w skali Metavir. <http://gastrologia.mp.pl/lista/show.html?id=82598>

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia przewlekłego WZW typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon – KW w dziedzinie chorób zakaźnych	„Aktualnie brak możliwości w Polsce: poza darami firm farmaceutycznych, programami naukowymi (...) i zakupami z funduszy własnych przez zamożniejszych pacjentów (zakup Harvoni lub 3D AbbVie) leczenia ogromnej większości pacjentów wymagających takiej terapii (brak finansowania ze środków publicznych terapii schematem bezinterferonowym”	„Brak takiej terapii obecnie finansowanej ze środków publicznych. Takie terapie są dostępne w innych krajach jest to: Harvoni-f.Gilead, 3D AbbVie (Viekirax, Exviera), f. AbbVie, daklatasvir plus asunaprevir –f.BMS, oraz terapii w rejestracji Grazoprevir+Elbasvir –f.MSD. Oczywiście możliwe i zalecane są kombinacje lekowe łączące produkty różnych firm: sofosbuvir plus daklinza, sofosbuvir plus symerprevir z lub bez ribawiryryny.”	„W Polsce taka terapia jest niefinansowana ze środków publicznych. Nie znam cen w innych krajach.”	„Wszystkie terapie bezinterferonowe leczenia HCV są wyjątkowo skuteczne, dobrze tolerowane a różnią się poza ceną możliwościami stosowania w szczególnych grupach chorych zakażonych HCV, np. współistniejąca choroba nerek czy interakcjami lekowymi (szczególnie ważne u współzakażonych HIV)”	Ekspert wskazał m.in. wytyczne EASL oraz PGE HCV na rok 2015.
	„Nie dotyczy”	„Wcześniejsza terapia przewlekłych zakażeń HCV uwzględniała stosowanie dwóch leków, tj. pegylowanego interferonu i rybawiryryny jako podstawę leczenia. Dotyczyło to zakażeń wszystkimi genotypami HCV. Elementem różnicującym był czas leczenia, zależny od zakażającego genotypu i kinetyki wirerii w przebiegu terapii. W przypadku zakażeń genotypem 1 część pacjentów miała wskazania do leczenia trójlekowego z udziałem inhibitora proteazy. (...)”	„Terapia standardowa tj. połączenie pegylowanego interferonu z rybawiryryną, obecnie w niektórych krajach niedozwolona.”	„Obecnie w Polsce najskuteczniejsze okazują się terapie uzupełniające standard o inhibitor proteazy, aczkolwiek wnioskowana technologia znacznie przewyższa je skutecznością i bezpieczeństwem.”	„W rekomendacjach opracowanych na rok 2015 wnioskowana terapia jest uwzględniona w podobnych wskazaniach jak wymieniona we wniosku.”

Tabela 16. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (załącznik B.2.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990896325	1113.1, inhibitory proteazy - boceprevir	11 156,52	11 714,35	11 714,35	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp.a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	47,52	49,9	49,9	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	95,04	99,79	99,79	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	142,56	149,69	149,69	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	405,00	425,25	425,25	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810,00	850,50	850,50	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810,00	850,50	850,50	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297,00	311,85	311,85	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	712,8	748,44	748,44	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	1 zest.	5909991039417	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	891	935,55	935,55	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
	wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml								
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990043798	1075.0, Ribavirinum	1 261,98	1 325,08	1 324,9	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1075.0, Ribavirinum	1 893,02	1 987,67	1 987,34	bezpłatne	0
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1 577,26	1 656,12	1 656,12	bezpłatne	0
Symeprevirum	Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	1132.0, inhibitory proteazy - symeprewir	9 838,80	10 330,74	10 330,74	bezpłatne	0
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	1113.2, inhibitory 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 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla ocenianej technologii w populacji pacjentów nieleczonych, bez przeciwwskazań do terapii opartej na IFN wskazano trzy schematy terapeutyczne: BOC+PR, TVR+PR, PR; u pacjentów nieleczonych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją PR – terapię objawową, a u pacjentów nieskutecznie leczonych PR wskazano dwa schematy terapeutyczne: BOC+PR i TVR+PR. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 17.

Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Populacja		Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Pacjenci nieleczeni	bez przeciwwskazań do IFN	BOC + PR, TVR + PR, PR	Terapie refundowane w Polsce* PR jest najtańszą opcją leczenia	Wybór zasadny. Należy jednak zauważyć, że opcje terapeutyczne zalecane obecnie przez światowe wytyczne kliniczne obejmują przede wszystkim schematy oparte o nowe leki z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir oraz ombitaswir+parytaprewir+rytonawir i dazabuwir. Schematy oparte o boceprewir i telaprewir rekomendowane są jedynie w wytycznych WHO 2014 i PGE HCV 2015 (patrz Rozdz. 3.1.1. AWA).
	z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN	Terapia objawowa	Brak terapii refundowanej w Polsce w tym wskazaniu*	Wybór zasadny. Należy zauważyć, że jedynie w polskich wytycznych (PGE HCV 2015) wskazano opcje terapeutyczne dla tej subpopulacji i obejmują one nowe leki z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir, ombitaswir+parytaprewir+rytonawir i dazabuwir oraz daklataswir (patrz Rozdz. 3.1.1. AWA)
Pacjenci nieskutecznie leczeni schematem PR		BOC + PR, TVR + PR*	Terapie refundowane w Polsce*	Wybór zasadny. Należy zauważyć, że obecnie zalecane opcje terapeutyczne w populacji osób nieskutecznie leczonych PR+/-PI obejmują przede wszystkim schematy oparte o nowe leki z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir oraz ombitaswir+parytaprewir+rytonawir i dazabuwir. Schematy oparte o boceprewir i telaprewir rekomendowane są jedynie w wytycznych WHO i PGE (patrz Rozdz. 3.1.1. AWA).

Zródło: AKL wnioskodawcy s. 58-59

*Od 1 maja br. obowiązuje nowy program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w którym refundowany jest – oprócz wymienionego przez wnioskodawcę boceprewiru i telaprewiru – symeprewir.

Komentarz analityka Agencji:

Wybór komparatorów w analizie klinicznej jest zasadny.

Zgodnie z aktualnym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” obowiązującym od 1 maja br. refundacja **telaprewiru i bocperewiru** dotyczy schematu leczenia skojarzonego z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia **z genotypem 1** oraz refundacja **symeprewiru** dotyczy schematu leczenia skojarzonego z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia **z genotypem 1** lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a, u których stwierdza się mutację Q80K:

- wcześniej nieleczonych albo
- uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
- 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
- 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

e) 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).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AKL wnioskodawcy włączono 5 opracowań wtórnych dotyczących terapii u pacjentów z przewlekłym WZW typu C zakażonych HCV o genotypie 1: *Lange 2010*, *Lee 2012*, raport EPAR, (ang. *European Public Assessment Report*) (*EMA 2014*), wniosek dot. włączenia daklataswiru na listę leków niezbędnych (EML, ang. *Essential Medicines List*) (*WHO 2014*) oraz raport HTA (*CTAF 2015*) (Rozdz. 14 Opracowania wtórne – AKL wnioskodawcy). W poniższym zestawieniu nie uwzględniono wskazanej przez wnioskodawcę publikacji *Lange 2010*, ponieważ nie spełnia ona kryteriów przeglądu systematycznego (artykuł poglądowy).

W wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które powinny zostać włączone do poniższego zestawienia.

Tabela 19. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną daklataswiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																								
<p><i>CTAF 2015</i></p> <p><u>Źródła finansowania</u>: Instytut ICER otrzymuje państwowe dotacje finansowe, dotacje fundacji non-profit, dotacje z planów opieki zdrowotnej, świadczeniodawców oraz producentów branży zdrowotnej</p>	<p>Raport HTA</p> <p>Cel: Ocena porównawcza skuteczności klinicznej oraz jakości nowych terapii skojarzonych w leczeniu HCV G1.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Źródła informacji medycznej: Embase, Cochrane clinical trials database, Cochrane review database, DARE, the Web of Science oraz BIOSIS</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1945 –10.09.2014</p>	<p>Populacja: Pacjenci z zakażeniem HCV GT1</p> <p>Interwencja: SMV+PR SOF+PR SOF+R SMV+SOF LDV+SOF DCV+SOF DCV+ASV OMB+PTV/R+DSV</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Do części przeglądu dotyczącej daklataswiru włączono 1 badanie (<i>Sulkowski 2014</i>) dla schematu DCV+SOF oraz 6 badań dla schematu – DCV+ASV (<i>Lok 2012</i>, <i>Lok 2014</i>, <i>Manns 2014</i>, <i>Chayama 2012</i>, <i>Suzuki 2013</i>, <i>Kumada 2014</i>)</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna</u> DCV/SOF</p> <p>W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, terapia DCV+SOF z lub bez RBV trwająca 12 lub 24 tyg. pozwoliła na uzyskanie SVR12 u 98% chorych.</p> <p>Obecnie prowadzone są 3 badania fazy III terapii DCV+SOF. Schemat leczenia DCV+SOF jest obecnie w trakcie procedury rejestracyjnej FDA.</p> <p>DCV/ASV</p> <p>Wniosek o rejestrację nowego leku złożony do FDA dotyczący terapii DCV+ASV został wycofany przez BMS. Z tego względu w raporcie nie przedstawiono wniosków dla tego schematu zestawiając jedynie w załączniku do raportu dane liczbowe z 6 badań.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DCV+SOF12 N=41</th> <th>DCV+SOF 24 N=80</th> <th>DCV+ASV N=645</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Znaczące AEs</td> <td>2%</td> <td>8%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Jakiegokolwiek AEs</td> <td>93%</td> <td>84%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>AE poziom 3 lub 4</td> <td>2%</td> <td>2%</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Zakończenie leczenia z powodu AE</td> <td>0%</td> <td>1%</td> <td>%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Najczęstsze AEs</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>7%</td> <td>36%</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>22%</td> <td>25%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Bezsenność</td> <td>10%</td> <td>5%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Świąd</td> <td>2%</td> <td>4%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>20%</td> <td>28%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Wysypka</td> <td>5%</td> <td>4%</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>5%</td> <td>10%</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Ze względu na identycznie wysoki poziom SVR12 uzyskany we wszystkich terapiach łączonych z zastosowaniem DAA oraz brak badań <i>head-to-head</i> nie ma wystarczających dowodów na różnicę w skuteczności poszczególnych kombinacji terapeutycznych DAA. Działania niepożądane są ważnym elementem porównania skuteczności klinicznej, aczkolwiek we wszystkich badaniach było tylko kilka przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, a poziom poważnych działań niepożądanych był podobnie niski. Praktyczne badania randomizowane i wysokiej jakości badania obserwacyjne będą kluczowe do oceny porównawczej skuteczności kombinacji terapii DAA. Mało prawdopodobne, że będą przeprowadzone randomizowane badania <i>head-to-head</i> obecnych terapii, a wiele nowych leków jest obecnie w fazie badań klinicznych. Poziom SVR12 badanych kombinacji leków będzie z pewnością niższy w badaniach obserwacyjnych niż w badaniach klinicznych, tak jak zaobserwowano to w poprzednich DAA. Pacjenci zakwalifikowani do badań klinicznych są na ogół bardziej zmotywowani i mają mniej</p>		DCV+SOF12 N=41	DCV+SOF 24 N=80	DCV+ASV N=645	Znaczące AEs	2%	8%	6%	Jakiegokolwiek AEs	93%	84%	85%	AE poziom 3 lub 4	2%	2%	NR	Zakończenie leczenia z powodu AE	0%	1%	%	Najczęstsze AEs				Zmęczenie	7%	36%	22%	Ból głowy	22%	25%	24%	Bezsenność	10%	5%	2%	Anemia	0%	0%	NR	Świąd	2%	4%	7%	Mdłości	20%	28%	12%	Wysypka	5%	4%	NR	Biegunka	5%	10%	NR
	DCV+SOF12 N=41	DCV+SOF 24 N=80	DCV+ASV N=645																																																								
Znaczące AEs	2%	8%	6%																																																								
Jakiegokolwiek AEs	93%	84%	85%																																																								
AE poziom 3 lub 4	2%	2%	NR																																																								
Zakończenie leczenia z powodu AE	0%	1%	%																																																								
Najczęstsze AEs																																																											
Zmęczenie	7%	36%	22%																																																								
Ból głowy	22%	25%	24%																																																								
Bezsenność	10%	5%	2%																																																								
Anemia	0%	0%	NR																																																								
Świąd	2%	4%	7%																																																								
Mdłości	20%	28%	12%																																																								
Wysypka	5%	4%	NR																																																								
Biegunka	5%	10%	NR																																																								

			chorób współtowarzyszących niż większość leczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV. Badania obejmujące większą liczbę pacjentów leczonych każdą kombinacją lekową pomogą zidentyfikować rzadkie działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane i powinny przyczynić się do określenia grup pacjentów, które odnoszą korzyści z więcej niż jednej terapii skojarzonej.
<p>WHO 2014 http://www.who.int/selection_medicine/committees/expert/20/applications/Daklatasvir.pdf</p> <p>Źródła finansowania: Nie podano.</p>	<p>EML dla daklataswiru</p> <p>Cel: ocena dotycząca włączenia daklataswiru na listę EML</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Źródła informacji medycznej: Pubmed, Medline i Embase.</p> <p>Dodatkowo streszczenia konferencji AASLD i EASL</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Pubmed, Medline i Embase.</p> <p>Dodatkowo streszczenia konferencji AASLD i EASL z lat 2013–2014</p>	<p>Populacja: Pacjenci z HCV, głównie GT1, ale również GT2, GT3 i GT4</p> <p>Interwencja: DCV+PR DCV+SOF DCV+SOF+/-RBV DCV+ASV DCV+ASV+BCV</p>	<p>Włączone badania: W przypadku chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 i schematem leczenia DCV+ASV włączono badania: <i>Lok 2012, Chayama 2012, Suzuki 2013, Lok 2014, Kumada 2014, Manns 2014, Chayama 2014.</i></p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna</u> DCV+ASV Włączono 3 badania fazy 2a (<i>Lok 2012, Chayama 2012, Suzuki 2013</i>) oraz 3 badania fazy 3 (<i>Kumada 2014, Manns 2014, Chayama 2014</i>). We wszystkich badaniach wykazano skuteczność schematu DCV+ASV.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> DCV+ASV Dla kombinacji DCV+ACV była niewielka liczba zdarzeń niepożądanych (AEs). W badaniu fazy 3 poważne AEs wystąpiły u 6% pacjentów, a AEs prowadzące do przerwania terapii u 2%, bez przypadków śmiertelnych.</p> <p>W badaniu <i>Chayama 2014</i> porównującym DCV+ASV z TVR+PR zgłoszono przerwanie terapii ze względu na AEs u odpowiednio 5% i 20% pacjentów, bez przypadków śmiertelnych.</p> <p>W ramieniu DCV+ASV nie wystąpiła anemia (<10 g/dL) lub wysypka, a w ramieniu TVR+PR u 48% wystąpiła anemia (<10 g/dL), a u 14% - wysypka. Nieprawidłowe wyniki ALT stopnia ¼ były częstsze z DCV+ASV niż TVR+PR (13% vs 3%). 5 na 199 pacjentów z grupy DCV+ASV przerwało leczenie ze względu na ALT.</p> <p>W badaniu <i>Kumada</i> zgłoszono 13 pacjentów (5.9%) z poważnymi AEs w 3 fazie badania DCV+ASV, 11 pacjentów przerwało leczenie, w tym 10 ze względu na nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych stopnia 3-4. Żaden pacjent nie zmarł ani nie uzyskał niewyrównanej marskości wątroby. Najczęściej występujące AEs w tym badaniu to: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, podwyższony poziom ALT i AST, ból głowy, biegunka i gorączka (<i>Kumada 2014</i>). Wyniki te są zgodne z wynikami mniejszych badań 2 fazy (<i>Suzuki 2013; Chayama 2012; Lok 2014</i>).</p> <p>We wszystkich schematach zawierających DCV zdarzenia niepożądane są podobne u pacjentów z marskością (n=229) i bez marskości wątroby (n=689) (<i>Jensen 2014</i>).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Mimo że wykazano korzystny profil skuteczności DCV w wielu schematach: PR+DCV, DCV+ASV, DCV+ASV+BCV oraz DCV+SOF+/-RBV proponuje się stosowanie schematu SOF+DCV jako schematu najkorzystniejszego. Najlepszy schemat powinien wykazywać się wysoką skutecznością, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, potencjałem pan-genotypowym oraz doustną formą podania. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że DCV+SOF spełnia wszystkie te kryteria. <u>Ponadto, BMS zdecydował o zaprzestaniu dalszego rozwoju ASV.</u></p>
<p>EMA 2014</p> <p>Źródła finansowania: Nie podano.</p>	<p>EPAR dla produktu Daklinza</p> <p>Cel: jakościowa.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Źródła informacji medycznej: bd</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd</p>	<p>Populacja: Pacjenci z HCV GT1/GT2/GT3/GT4, nieleczeni lub leczeni wcześniej, bez koinfekcji lub z koinfekcją HIV</p> <p>Interwencja: DCV+SOF DCV+PR DCV+ASV</p>	<p>Włączone badania: Badania kliniczne II i III fazy</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna</u> DCV+SOF Dane kliniczne z jednego, kluczowego randomizowanego badania II fazy (N= 211).</p> <p>DCV+PR Dodatkowe badania rejestracyjne wskazują na stosowanie zalecanej dawki DCV 60 mg QD w skojarzeniu z PR u 505 pacjentów z HCV GT1/GT2/GT3/GT4, w tym 53 pacjentów z marskością.</p> <p>DCV+ASV Dane z 3 zakończonych badań dot. kolejnego schematu z DCV (DCV/ASV) włączono do wniosku, ale nie włączono do charakterystyki produktu leczniczego. Badania te wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z zakażeniem HCV GT1 z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do IFN, nieskutecznie leczonych terapią IFN oraz pacjentów z/bez marskości. Te 3 dodatkowe badania dostarczają danych dla schematu DCV 60 mg QD/ASV u 273</p>

			<p>pacjentów z HCV GT-1b.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa oparte są o ocenę dwóch różnych schematów obejmujących DCV. DCV skojarzone z SOF+/-RBV i DCV w skojarzeniu z pegIFNa/RBV. Przedstawiono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa dla innych kombinacji, w tym DCV+ASV.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem może zapewnić wysoce skuteczną terapię dla genotypu 1 wirusa. Dodanie rybawiryiny nie jest niezbędne.</p> <p>Choć dane dotyczące bezpieczeństwa pacjentów z marskością są ograniczone i systemowe doświadczenie z udziałem pacjentów z nieprawidłową funkcją wątroby jest niewielkie, ogólny profil bezpieczeństwa daklataswiru nie różni się od placebo. Ponadto, ekspozycja na niezwiązany daklataswir nie zmienia się w zaawansowanej chorobie wątroby. Brak szczególnych względów bezpieczeństwa, które by wykluczały stosowanie daklataswiru u pacjentów potrzebujących terapii antywirusowej.</p>
<p>Lee 2012</p> <p><u>Źródła finansowania</u></p> <p>Nie podano.</p>	<p>Przeгляд systematyczny</p> <p>Cel: Identyfikacja nowych terapii pWZW C będących w fazie klinicznej.</p> <p>Źródła informacji medycznej: MEDLINE i EMBASE oraz bazy streszczeń konferencyjnych opublikowanych na <i>European Association of Study of the Liver</i>, <i>AASLD</i>, <i>Digestive Disease Week</i> oraz <i>Asian Pacific Association for the study of the Liver</i>.</p> <p>Referencje z odnalezionych badań zostały dodatkowo przeszukane ręcznie.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE: od 1948 do lipca 2011; EMBASE: od 1948 do lipca 2011</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci >18 lat z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzonym serologicznie HCV - stosowano jedną z ocenianych interwencji oraz raportowano punkty końcowe: SVR, wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR), nagła odpowiedź wirusologiczna (RVR), wskaźnik spadku stężenia RNA wirusa HCV. <p>Wykluczono badania obejmujące pacjentów z koinfekcją HCV z HIV lub HBV.</p> <p>Interwencja: m.in. DCV+PR, ASV+PR, DCV+ASV, ASV+DCV+PR</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>W przypadku daklataswiru włączono 1 badanie dla schematu DCV+PR (<i>Pol 2011</i>), 1 badanie dla schematu DCV+ASV (<i>Chayama 2012</i>) oraz 1 badanie dla schematu ASV+PR (<i>Bronowicki 2011</i>).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Dla DCV+PR u pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych wirusem HCV GT1 uzyskano 92% SVR vs 25% SVR dla schematu PR. <i>Pol 2011</i></p> <p>Dla ASV+PR u pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych wirusem HCV GT1 EVR wzrosło z 63,6% do 83,3-100%. <i>Bronowicki 2011</i></p> <p>Dla DCV+ASV u pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych, zakażonych wirusem HCV GT1b uzyskano SVR na poziomie 90%. <i>Chayama 2012</i></p> <p>Dla ASV+DCV+PR u pacjentów wcześniej nieleczonych, zakażonych wirusem HCV GT1 uzyskano SVR na poziomie 90%. [Nie podano źródła]</p> <p>Dla ASV+DCV+PR u pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych, zakażonych wirusem HCV GT1 uzyskano SVR na poziomie 100%. [Nie podano źródła]</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Zastosowanie terapii skojarzonej z interferonem i rybawiryną oraz lekami DAA (ASV i DCV) może powodować osiągnięcie SVR na poziomie prawie 100%.</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 ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych:

PubMed (w tym MEDLINE i Biomed Central), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz wskazaniu, a w przypadku wyszukiwania przeprowadzonego dla komparatorów – także metodyce badań klinicznych. W trakcie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych. Język i rodzaj punktów końcowych uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących wnioskowanej interwencji opublikowanych przed datą złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			Uwagi oceniającego
	Terapia oparta na DCV	Terapia oparta na TVR/BOC	Terapia PR	Terapia oparta na DCV	Terapia oparta na TVR/BOC	Terapia PR	
Populacja *	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV o genotypie 1b:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uprzednio nieleczeni, - uprzednio nieskutecznie leczeni schematem standardowym PR, - z przeciwwskazaniami do terapii opartej na interferonie lub nietolerancją tego schematu. 	<ul style="list-style-type: none"> - uprzednio nieleczeni, - uprzednio nieskutecznie leczeni schematem standardowym PR 	<ul style="list-style-type: none"> - uprzednio nieleczeni 	<p>pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów;</p> <p>pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani;</p> <p>pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV; populacja złożona wyłącznie z pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC; narkomani; bezdomni</p>	<p>pacjenci uprzednio leczeni terapią trójlekową TVR/BOC + PR;</p> <p>pacjenci z koinfekcją HIV i/lub HBV</p>		<p>W kryteriach wykluczenia dla DCV nie wymieniono koinfekcji HIV i/lub HBV, jednakże stanowiło to jedno z kryteriów wykluczenia w badaniach włączonych do przeglądu</p>
Interwencja	<p>DCV w zarejestrowanej dawce 60 mg stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV, stosowany zgodnie z schematami ujętymi w ChPL lub EPAR dla DCV</p>	<p>TVR skojarzony z terapią standardową (PR) w schematach określonych w obowiązującym w Polsce programie lekowym, BOC skojarzony z terapią standardową (PR) w schematach określonych w obowiązującym w Polsce programie lekowym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •terapia standardowa (PEG IFNα-2a lub PEG IFNα-2b w skojarzeniu z RBV), stosowana w zarejestrowanych dawkach zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym 	<p>okres leczenia krótszy niż 12 tygodni</p>			<p>Brak uwag</p>

Parametr	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			Uwagi oceniającego
	Terapia oparta na DCV	Terapia oparta na TVR/BOC	Terapia PR	Terapia oparta na DCV	Terapia oparta na TVR/BOC	Terapia PR	
Komparatory	brak ograniczeń do komparatorów.	Porównanie z dowolnym schematem dopuszczonym do stosowania w pWZWC, w tym w szczególności: • schematy leczenia obejmujące podanie dopuszczonych do obrotu DAA: boceprewiru (BOC), telaprewiru (TVR), symeprewiru (SMV), daklataswiru (DCV), ombitaswiru, paritaprewiru w skojarzeniu z ritonavirem, dasabuwiru, sofosbuwiru (SOF), ledipaswiru/sofosbuwiru (LDV/SOF), • interferon naturalny (IFN) w skojarzeniu z RBV, • interferon rekombinowany (rIFN) w skojarzeniu z RBV,			-		zmiany w zasadach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” obowiązujące od 1 maja 2015 r. wprowadzają nowy refundowany komparator: symeprewir (+PegIFNα + RBV)
Punkty końcowe		• PR	•inny PEG IFNα w skojarzeniu z RBV. •ritonavir,		-		Brak uwag
Typ badań	randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia, badania nierandomizowane.	randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia		randomizacja przeprowadzona w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego			Brak uwag
Inne kryteria	badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania przeprowadzone u ludzi.				-		Włączenie doniesień konferencyjnych i raportów z badań tylko w przypadku DCV prawdopodobnie wynika z ograniczonej liczby dowodów naukowych dla tej terapii
	raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne						

* „W dużej części badań klinicznych dotyczących ocenianych interwencji kwalifikowano pacjentów bez względu na stopień włóknienia wątroby, a jeśli już stosowano w tym zakresie restrykcje to dotyczyły one wykluczania pacjentów z marskością wątroby. W większości badań nie przeprowadzono również analizy warstwowej ze względu na stopień włóknienia wątroby. W związku z powyższym, pomimo zawężenia populacji docelowej do pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej w stopniu 2, do niniejszej analizy włączano wszystkie badania dotyczące pacjentów zakażonych GT1b, niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.” (AKL s. 87)

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 25 pierwotnych badań klinicznych:

- 6 badań dotyczących [redacted] skojarzenia z asunaprevirem (ASV): Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014, Lok 2012a, Lok 2014a,

Suzuki 2013. Z czego jedynym badaniem randomizowanym dla porównania z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę było badanie Chayma 2014, porównujące DCV + ASV vs TVR + PR, a randomizacja dotyczy tylko pacjentów uprzednio nieleczonych (dla populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem jest to badanie jednoramienne). Badanie Chayma dostępne jest w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych i plakatu konferencyjnego;

- 1 badanie dotyczące [redacted] skojarzenia z sofosbuwirem (DAC + SOF): Sułkowski 2014;
- 3 badania RCT dotyczące komparatora BOC + PR: RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2;
- 5 badań RCT dotyczących komparatora TVR + PR: ADVANCE, ATTAIN, Kumada 2012, OPTIMIZE, REALIZE;
- 14 badań RCT dotyczących komparatora PR: ADVANCE, COMMAND-1, CONCERTO-1, DRAGON, Izumi 2014, Kumada 2012, Neri 2006, PILLAR, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1, SPRINT-2, Suzuki 2013, Tsubota 2005 - tylko ocena skuteczności.

Szczegóły dotyczące populacji pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach przedstawia poniższa Tabela. Szczegółowa charakterystykę badań przedstawiono w Rozdz. 9.2 i Rozdz. 21.3 AKL Wnioskodawcy.

Ponadto w AKL przedstawiono wyniki dotyczące SVR dla ramienia placebo pochodzące z badania RCT Jacobson 2013, jako wyniki dotyczące komparatora „terapia objawowa” (rozumiana jako „brak leczenia przeciwwirusowego”). Z tym że badanie to wskazane jako jedyne odnalezione „w ramach prac nad AKL” (AKL s. 58) dotyczy pacjentów z genotypem 2 lub 3. W AKL brak jest informacji, czy wykonano przegląd systematyczny dotyczący komparatora „terapia objawowa” lub naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z wnioskowanym genotypem 1b.

Jak wspomniano wyżej, tylko jedno z odnalezionych badań porównywało bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem (wyniki dla subpopulacji pacjentów nieleczonych).

Wg analizy wnioskodawcy dla pozostałych populacji oraz komparatorów odnalezione badania uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego metodą statystyczną stąd możliwe było jedynie zestawienie wyników.

Wg AKL wnioskodawcy (AKL s. 113) „Badanie Chayama 2014 wstępnie umożliwiło rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą statystyczną DCV + ASV vs PR przez wspólną grupę referencyjną TVR + PR. Jednakże badanie Chayama 2014 jest opublikowane jedynie w postaci dwóch doniesień konferencyjnych, co uznano za kryterium wykluczające możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.”

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Terapia		Badanie	Typ badania	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie PR	Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu
Wnioskowane skojarzenie DCV	DCV + ASV	Chayama 2014	RCT/nRCT	✓	✓	×
		HALLMARK-DUAL	RCT/nRCT	✓	✓	✓
		Kumada 2014	nRCT	✓	×	✓
		Lok 2012 _a	RCT	✓	×	×
		Lok 2014 _a	RCT	✓	×	×
		Suzuki 2013	nRCT	✓	×	✓
Inne skojarzenie DCV (wymienione w ChPL Daklinza)	DCV + SOF	Sulkowski 2014	RCT	×	✓	×
Komparatory	BOC + PR	RESPOND-2	RCT	✓	×	nd
		SPRINT-1	RCT	×	✓	nd
		SPRINT-2	RCT	×	✓	nd
	TVR + PR	ADVANCE	RCT	×	✓	nd
		ATTAIN	RCT	✓	×	nd

Terapia	Badanie	Typ badania	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie PR	Pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu
PR	Kumada 2012	RCT	*	✓	nd
	OPTIMIZE	RCT	*	✓	nd
	REALIZE	RCT	✓	*	nd
	ADVANCE	RCT	nd	✓	nd
	COMMAND-1	RCT	nd	✓	nd
	CONCERTO-1	RCT	nd	✓	nd
	DRAGON	RCT	nd	✓	nd
	Izumi 2014	RCT	nd	✓	nd
	Kumada 2012	RCT	nd	✓	nd
	Neri 2006	RCT	nd	✓	nd
	PILLAR	RCT	nd	✓	nd
	QUEST-1	RCT	nd	✓	nd
	QUEST-2	RCT	nd	✓	nd
	SPRINT-1	RCT	nd	✓	nd
	SPRINT-2	RCT	nd	✓	nd
Suzuki 2014	RCT	nd	✓	nd	
Tsubota 2005	RCT	nd	✓	nd	

Tabela 22. Charakterystyka badania Chayama 2014

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Chayama 2014 [Chayama 2014a *, Chayama 2014b **, CSR A1447-031***] Źródło finansowania: Bristol Myers Squibb	Wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III Dla chorych nieleczonych: RCT otwarte Dla chorych uprzednio nieskutecznie leczonych: jednoramiennie otwarte Hipoteza badawcza: skuteczność – non-inferiority bezpieczeństwo - superiority	Chorzy nieleczeni - RCT: DCV24 + ASV24 schemat DCV + ASV przez 24 tyg., TVR12 + PR24: schemat TVR + PR przez 12 tyg., a następnie leczenie PR przez 12 tyg., Chorzy uprzednio nieskutecznie leczeni – nRCT: DCV24 + ASV24 schemat DCV + ASV przez 24 tyg. DCV: 60 mg/dzień (tabletki 60 mg 1x/dzień) codziennie przez 24 tyg. ASV: 200 mg/dzień (kapsułka 100 mg 2x/dzień), codziennie przez 24 tyg. TVR: 2250 mg/dzień (po 3 tabletki 250 mg 3x/dzień) wraz z PR przez 12 tyg., a później wyłącznie PR przez kolejne 12 tyg. PR: PEG IFN α -2b podskórnym w stężeniu 1,5 μ g/kg 1x/tydz.) + 600–1000 mg RBV (kapsułki 2x/dzień)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 20–70 lat (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby 20–75 lat); 2) poziom HCV RNA powyżej 100 000 IU/ml; 3) pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1b; 4) nieleczeni pacjenci nie byli poddani terapii HCV opartej na IFN, RBV czy DAA; 5) pacjenci z nawrotem choroby pod koniec wcześniejszego leczenia PR osiągnęli RNA HCV na poziomie niewykrywalności, który w ciągu pierwszych 24 tyg. okresu FU (ang. follow-up) wrócił do poziomu wykrywalności <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym; 2) koinfekcja wirusem HBV lub HIV; 3) inne ciężkie lub niekontrolowane powikłania; 4) w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych – marskość wątroby. <u>Liczebność grup:</u> Chorzy uprzednio nieleczeni - RCT: DCV24 + ASV24: 119 TVR12 + PR24: 111 Chorzy uprzednio nieskutecznie leczeni – nRCT: DCV24 + ASV24: 22	<u>Pierwszorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie – SVR12 w populacji chorych uprzednio nieleczonych <u>Drugorzędowe:</u> <u>Kluczowe:</u>

* abstrakt konferencyjny, ** plakat konferencyjny, *** Final Clinical Study Report for Study A1447031

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wg Wnioskodawcy (AKL s. 150)

1. W badaniach klinicznych głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna, która należy do zastępczych parametrów oceny skuteczności, jednakże jest powszechnie uznawana za właściwy parametr do oceny skuteczności terapii w pWZW C, gdyż w sposób wiarygodny odzwierciedla usunięcie HCV RNA z organizmu pacjenta. Ponadto wykazano związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka powikłań odległych pWZW C takich jak HCC.
2. Dostępne tylko jedno badanie raportujące skuteczność terapii daklataswirem w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w warstwach odnośnie do stopnia włóknienia wątroby.
3. Badania dostępne dla schematów opartych o daklataswir przeprowadzone były metodą otwartej próby, co stwarza ryzyko błędu detekcji.
4. W odniesieniu do jednego badania opublikowano wyłącznie wyniki w postaci doniesienia konferencyjnego, co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania.

Dodatkowe ograniczenia wg analityków

1. Należy zwrócić uwagę, że w część badań dotyczących DCV przeprowadzona była na populacji azjatyckiej (Chayama 2014, Kumada 2014, Suzuki 2013). Wg EPAR Daklinza na skuteczność daklataswiru nie wpływają takie parametry jak rasa, czy genotyp IL28B, jednakże należy mieć to na uwadze, jako że czynniki te mają znaczenie w innych terapiach WZW typu C, co związane jest m.in. z tym, że „najwyższa częstość występowania genotypu C/C, jako kluczowego czynnika predykcyjnego uzyskania SVR, obserwowana jest wśród Azjatów (ponad 90%), rzadziej Europejczyków, Amerykanów i Latynosów, a najrzadziej wśród Afro-amerykanów (około 40%)” (Kozłowski 2012).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wg Wnioskodawcy (AKL s. 150)

2. Zidentyfikowano tylko jedno badanie z porównaniem bezpośrednim DCV + ASV vs TVR + PR w populacji pacjentów nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b. W pozostałych analizowanych subpopulacjach dostępne są wyłącznie badania bez odpowiedniej grupy kontrolnej w związku z powyższym konieczne było wnioskowanie pośrednie metodą jakościową.
3. W poszczególnych badaniach dostępny były dane dotyczące SVR po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Ze względu na wysoką korelację pomiędzy SVR12 i SVR24 w przypadku braku wyników odnośnie SVR24 w analizie uwzględniano SVR12.

Dodatkowe ograniczenia wg analityków

- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak zestawienia wyników dla terapii opartej na DCV z innym doustnym schematem terapeutycznym, co wynika z tego, że przegląd systematyczny dotyczył jedynie porównania z refundowanymi komparatorami.
- W przypadku populacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu jako komparator wybrano terapię objawową (Tab. 21, s. 57 AKL), rozumianą jako „brak leczenia przeciwwirusowego” (AE s. 75), nie przedstawiono jednak wyników przeglądu systematycznego dla tak rozumianego komparatora (wyników z grup przyjmujących placebo lub wyniki dotyczących naturalnego przebiegu choroby), a jedynie powołano się na wyniki jednej publikacji - Jacobson 2013, odnalezionej „w ramach prac nad AKL” (AKL s. 58). Badanie to obejmowało jednak pacjentów z genotypem innym niż wnioskowany – genotypem 2 lub 3.
- W AKL dostrzeżono kilka błędów i rozbieżności, przykładowo: rozbieżność między wartościami podanymi w Tabeli 57 i Tabeli 90 dla populacji uprzednio nieleczonych schemat BOC+PR w przypadku punktów końcowych: zaprzestanie terapii z powodu AE, zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

PACJENCI UPREDNIO NIELECZENI

Tabela 23. Wyniki porównania bezpośredniego DCV4 + ASV24 vs TVR12 + PR24 u uprednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b w podziale na stopień zaawansowania włóknienia wątroby (Chayama 2014)

Stopień włóknienia wątroby	Trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR12; n/N (%)				
	DCV24 + ASV24	TVR12 + PR24	Różnica (%) [95%CI]	RB [95%CI] ^a	NNT/RD [95%CI] ^a
F0	40/47 (85%)	25/32 (78%)	7% ^a	1,09 [0,88; 1,36]	RD = 0,07 [-0,11; 0,25]
F1	22/25 (88%)	12/20 (60%)	28% ^a	1,47 [0,997; 2,16]	NNT = 4 [2; 33]
F2	16/17 (94%)	11/18 (61%)	33% ^a	1,54 [1,05; 2,27]	NNT = 4 [2; 13]
F3	13/15 (87%)	12/22 (55%)	32% ^a	1,59 [1,03; 2,44]	NNT = 4 [2; 20]
F4	6/6 (100%)	4/13 (31%)	69% ^a	2,89 [1,31; 6,35]	NNT = 2 [1; 3]
≥F2	35/38 (92%)	27/53 (51%)	41% ^a	1,81 [1,37; 2,39]	NNT = 3 [2; 4]
F0–F4	106/119 (89%)	69/111 (62%)	25,8% [16,0; 35,5] ^b	1,43 [1,22; 1,68]	NNT = 4 [3; 7]

a) Obliczenia własne autorów AKL wnioskodawcy

b) Autorzy badania wnioskują, że DCV + ASV jest nie-gorsze (*non-inferior*) niż terapia TVR + PR.

Tabela 24. Zestawienie wyników schematu DCV4 + ASV24 z wynikami dla schematu DCV + SOF oraz wynikami dla komparatorów u uprednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Terapia	Schemat terapii	Wyniki dla punktów końcowych			
		SVR n/N (%)		Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
		SVR12	SVR24		
DCV + ASV	DCV24 + ASV24	288/322 (89%)	bd	13/322 (4%)	15/304 (5%)
DCV + SOF	DCV12 + SOF12	bd	6/7 (86%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
	DCV12 + SOF12 + RBV12	bd	7/8 (88%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
	DCV24 ^a + SOF24	bd	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
	DCV24 + SOF24 + RBV24	bd	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
BOC + PR	PR4 + BOC24 + PR24–48 ^b	bd	111/171 (65%)	bd	bd
TVR + PR	TVR12 + PR24	bd	92/126 (73%) ^c	bd	bd
	TVR12 + PR24–48 ^b	bd	459/592 (78%) ^c	2/317 (<1%) ^d	21/272 (8%) ^e
PR	PR48	bd	428/875 (49%) ^c	2/92 (2%)	21/90 (23%)

a) Dodatkowo włączono grupę DCV23 + SOF24.

b) Czas trwania terapii uzależniony od wystąpienia PDR.

c) Wynik obejmuje zarówno SVR24 jak i SVR12 (w przypadkach, gdy nie raportowano SVR24).

d) Pacjenci z przełomem wirusologicznym, który nie spełniał kryteriów przerwania terapii.

e) Mianownik obejmuje pacjentów z HCV RNA <25 IU/ml w pEOT (planowany czas zakończenia terapii) lub dla których brakuje wyniku RNA HCV w pEOT, których HCV RNA wynosi <25 IU/ml.

PACJENCI UPREDNIO LECZENI NIESKUTECZNIE INTERFERONEM PEGYLOWANYM I RYBAWIRYNĄ (PR)

Tabela 25. Zestawienie wyników schematu DCV4 + ASV24 z wynikami dla komparatorów pacjentów uprednio leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Terapia	Schemat terapii	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię	Wyniki dla punktów końcowych			
			SVR n/N (%)		Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
			SVR12	SVR24		
DCV + ASV	DCV24 + ASV24	Nawrót choroby	21/22 (96%)	bd	0/22 (0%)	1/22 (5%)
		Częściowa odpowiedź	96/120 (80%) [*]		bd	bd
		Brak odpowiedzi	150/187 (80%) [*]		bd	bd
		Częściowa odpowiedź oraz	238/292 (82%) [*]		36/292 (12%)	13/250 (5%)

Terapia	Schemat terapii	Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię	Wyniki dla punktów końcowych			
			SVR n/N (%)		Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
			SVR12	SVR24		
		brak odpowiedzi				
		Częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi oraz nawrót choroby	259/314 (82%) *		36/314 (11%)	14/272 (5%)
DCV + SOF	brak badań					
BOC + PR	PR4 + BOC32 + PR32-48	Częściowa odpowiedź na leczenie, nawrót choroby	bd	49/75 (65%) ^a	bd	bd
TVR + PR	TVR12 + PR48	Częściowa odpowiedź na leczenie	64/90 (71%)	bd	bd	bd
		Częściowa odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie	147/220 (67%)	bd	29/220 (13%)	24/172 (14%)
		Brak odpowiedzi na leczenie	83/130 (64%)	bd	bd	bd
		Częściowa odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót choroby	239/346 (69%) ^b		29/220 (13%)	24/172 (14%)

* Dla badania Kumada 2014 raportowano SVR24, dla pozostałych badań raportowano SVR12 (HALLMARK-DUAL, Chayama 2014).

a) Czas trwania terapii uzależniony od wystąpienia PDR.

b) Wynik obejmuje zarówno SVR24 jak i SVR12 (w przypadkach, gdy nie raportowano SVR24).

PACJENCI Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO STOSOWANIA LUB NIETOLERANCJĄ INTERFERONU

Tabela 26. Zestawienie wyników schematu DCV4 + ASV24 z wynikami dla komparatorów pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Terapia	Schemat terapii	Przyczyna niemożności stosowania PR	Badanie	Wyniki dla punktów końcowych			
				SVR n/N (%)		Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
				SVR12	SVR24		
DCV + ASV	DCV24 + ASV24	P-wskazania	Kumada 2014	bd	85/100 (85%)	bd	bd
		Brak tolerancji	Kumada 2014	bd	33/35 (94%)	bd	bd
		Populacja mieszana ^a	HALLMARK-DUAL, Kumada 2014	310/370 (84%) ^b		24/370 (6%)	23/333 (7%)

^a Dla badania HALLMARK-DUAL wynik obejmuje SVR12.

^b Włączono dwa badania, dostępne są dane jedynie dla całych grup włączonych do badań: HALLMARK-DUAL: p-wskazania: 143 osoby, brak tolerancji: 170 osób; oraz p wskazania i brak tolerancji 80 osób Kumada 2014: p-wskazania: 100/135 (74%) oraz brak tolerancji: 35/135 (26%).

Komparator - terapia objawowa (brak leczenia przeciwwirusowego)

AKL s.58: „W polskich warunkach, w przebiegu przewlekłego WZW C pacjenci, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania interferonu, mogą jedynie stosować różnego rodzaju leki mające na celu złagodzenie objawów choroby, jednak żaden z tych leków nie cechuje się działaniem przeciwwirusowym. W literaturze medycznej istnieje pełna zgodność, że samoistne wyleczenie (samoistna eliminacja HCV) w stadium przewlekłego WZW C jest zjawiskiem niezwykle rzadkim. Według podręcznika „Choroby wewnętrzne” opracowanego pod redakcją A. Szczeklika, częstość spontanicznej eliminacji wirusa w przewlekłej postaci choroby wynosi maksymalnie 0,02% rocznie. Rzadki charakter tego zjawiska potwierdzają również wyniki badań obserwacyjnych. W pracy Yokosuka 1999 w przeciągu 3,5-letniego okresu obserwacji tylko u 6 spośród 350 nieleczonych pacjentów (1,7%) wystąpiła spontaniczna eliminacja wirusa. W badaniu Watanabe 2003 w trakcie ponad 7-letniej obserwacji spontaniczna eliminacja wirusa wystąpiła jedynie u 16/435 chorych (3,7%). W ramach prac nad AKL odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane przeprowadzone na populacji pacjentów z m.in. przeciwwskazaniami lub nietolerancją PR, w ramach którego aktywne leczenie przeciwwirusowe zostało porównane z placebo (Jacobson 2013).

Skuteczność w grupie chorych stosujących placebo wyrażona osiągnięciem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) wynosiła 0% [przyp. analityka Agencji: badanie Jacobson 2013 obejmowało pacjentów z HCV genotyp 2 lub 3]. Powszechnie przyjmuje się, że tylko aktywne leczenie przeciwwirusowe generuje szansę uzyskania SVR. Tezę tą potwierdzają badania nastawione na poszukiwanie skutecznej terapii anty-HCV, począwszy od pierwszych badań dla interferonów, a kończąc na badaniach dla DAA. W związku z powyższym, przyjęcie wartości 0% dla SVR dla komparatora w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu – terapii objawowej – jest uzasadnione.”

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PACJENCI UPRZEDNIO NIELECZENI

Tabela 27. Wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa DCV + ASV vs TVR + PR u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b (Chayama 2014)

Zdarzenia niepożądane	DCV + ASV	TVR + PR	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	G
Ogółem					
AE ogółem	106/119 (89%)	111/111 (100%)	0,89 [0,82; 0,97]	NNT = 10 [6; 31]	W
AE stopnia 3/4	19/119 (16%)	81/111 (73%)	0,22 [0,12; 0,38]	NNT = 2 [2; 3]	S
SAE^a	5/119 (4%)	6/111 (5%)	0,78 [0,17; 3,56]	RD = -0,01 [-0,08; 0,06]	S
Zaprzestanie terapii spowodowane AE^a	6/119 (5%)	69/111 (62%)	0,08 [0,03; 0,23]	NNT = 2 [2; 3]	S
Zgony	0/119 (0%)	0/111 (0%)	x	x	x
Najczęściej występujące AE^b					
Anemia	0/119 (0%)	93/111 (84%)	0,005 [0,0001; 0,19]	NNT = 2 [2; 2]	S
Anemia^c	0/119 (0%)	53/111 (48%)	0,01 [0,0002; 0,33]	NNT = 3 [2; 3]	S
Ból głowy	17/119 (14%)	49/111 (44%)	0,32 [0,17; 0,61]	NNT = 4 [3; 7]	S
Gorączka	9/119 (8%)	92/111 (83%)	0,09 [0,04; 0,21]	NNT = 2 [2; 2]	S
Nudności	14/119 (12%)	64/111 (58%)	0,20 [0,10; 0,40]	NNT = 3 [2; 4]	S
Obniżony apetyt	4/119 (3%)	62/111 (56%)	0,06 [0,02; 0,22]	NNT = 2 [2; 3]	S
Wymioty	3/119 (3%)	34/111 (31%)	0,08 [0,02; 0,37]	NNT = 4 [3; 7]	S
Wysypka	8/119 (7%)	81/111 (73%)	0,09 [0,04; 0,22]	NNT = 2 [2; 2]	S
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	43/119 (36%)	11/111 (10%)	3,65 [1,64; 8,12]	NNH = 3 [2; 7]	S
Złe samopoczucie	11/119 (9%)	47/111 (42%)	0,22 [0,10; 0,48]	NNT = 4 [3; 6]	S
Zwiększone stężenie AST^e	17/119 (14%)	3/111 (3%)	5,29 [1,09; 25,58]	NNH = 8 [4; 41]	S
Zmęczenie	12/119 (10%)	25/111 (23%)	0,45 [0,19; 1,04]	RD = -0,12 [-0,25; 0,0001]	S
Zwiększone stężenie ALT^d	20/119 (17%)	2/111 (2%)	9,33 [1,42; 61,12]	NNH = 6 [4; 17]	S
Zwiększone stężenie kw. moczowego we krwi	4/119 (3%)	63/111 (57%)	0,06 [0,02; 0,21]	NNT = 2 [2; 3]	S
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3/4^e					
ALT >5 x ULN	15/119 (13%)	3/111 (3%)	4,66 [0,95; 22,94]	NNH = 10 [5; 89]	S
AST >5 x ULN	6/119 (5%)	2/111 (2%)	2,80 [0,35; 22,30]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]	S
Bilirubina całkowita >2,5 x ULN	0/119 (0%)	3/111 (3%)	0,13 [0,003; 6,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	S
Eozynofile ≥1500/m³	6/119 (5%)	0/111 (0%)	12,13 [0,28; 523,77]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	S
Hemoglobina <9,0 g/dl	0/119 (0%)	30/111 (27%)	0,02 [0,0004; 0,59]	NNT = 4 [3; 7]	S
Limfocyty (całkowita liczba)	2/119 (2%)	25/111 (23%)	0,07 [0,01; 0,48]	NNT = 5 [4; 10]	S

Zdarzenia niepożądane	DCV + ASV	TVR + PR	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	G
<500/mm ³					
Lipaza (całkowita) >3,0 x ULN	3/119 (3%)	11/111 (10%)	0,25 [0,05; 1,32]	RD = -0,07 [-0,16; 0,01]	S
Neutrofile <750/mm ³	1/119 (1%)	27/111 (24%)	0,03 [0,003; 0,47]	NNT = 5 [3; 8]	S
Płytki krwi <50 000/mm ³	0/119 (0%)	2/111 (2%)	0,19 [0,004; 9,95]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	S

G – GRADE (S – średni, W – wysoki)

a) Wszystkie zdarzenia zakończone w czasie trwania badania, wszyscy pacjenci uzyskali SVR12.

b) Przedstawiono poszczególne AE występujące u > 10% pacjentów otrzymujących DCV + ASV lub >30% pacjentów otrzymujących TVR + PR.

c) Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny <10g/dL.

d) Najczęstsze AE związane z leczeniem występujące w grupie DCV + ASV i jedyne AE stopnia 3/4 występujące u > 1 pacjenta.

e) Gdy nasilenie nieprawidłowości znajdowało się na granicy stopnia 3 i 4, prezentowano wynik dla wyższego stopnia.

W japońskim badaniu Chayama 2014 w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b, u pacjentów leczonych schematem DCV+ASV w porównaniu do pacjentów leczonych schematem TVR+PR zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia anemii, bólu głowy, gorączki, nudności, obniżonego apetytu, wymiotów, wysypki, złego samopoczucia, zwiększonego stężenia kw. moczowego we krwi, natomiast wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zwiększonego stężenia AST, zwiększonego stężenia ALT. Różnica w ryzyku wystąpienia zmęczenia nie osiągnęła istotności statystycznej.

W przypadku nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3 i 4 zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zmniejszenia poziomu hemoglobiny <9,0 g/dl, całkowitej liczby limfocytów <500/mm³, liczby neutrofilii <750/mm³.

Tabela 28. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa schematu DCV + ASV z wynikami dla schematu DCV + SOF oraz wynikami dla komparatorów u uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Zdarzenia niepożądane	Uprzednio nieleczeni						
	DCV+ASV			DCV + SOF+ /-RBV ^a	TVR + PR	BOC + PR	PR
	HALLMARK-DUAL	Chayama 2014	RAZEM				
AE ogółem	176/205 (86%)	106/119 (89%)	282/324 (87%)	153/170 (90%)	1216/1229 (99%)	365/368 (99%)	1105/1128 (98%)
SAE ogółem	12/205 (6%)	5/119 (4%)	17/324 (5%)	9/170 (5%)	138/1229 (11%)	42/368 (11%)	98/1287 (8%)
Utrata z badania ogółem	0/205 (0%)	bd	0/205 (0%)	1/170 (<1%)	74/740 (10%)	bd	205/1161 (18%)
Utrata z powodu AE	0/205 (0%)	bd	0/205 (0%)	0/170 (0%)	1/740 (<1%)	bd	2/90 (2%)
Utrata z powodu braku skuteczności	8/205 (4%)	bd	8/205 (4%)	0/170 (0%)	bd	bd	bd
Zaprzestanie terapii ogółem	15/205 (7%)	bd	15/205 (7%)	4/170 (2%)	bd	bd	510/1242 (41%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	6/205 (3%)	6/119 (5%)	12/324 (4%)	2/170 (1%)	187/1229 (15%)	60/471 (13%)	129/1585 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczn.	8/205(4%)	bd	8/205 (4%)	bd	38/363 (10%)	33/368 (9%)	251/1056 (24%)
Zgony	0/205 (0%)	0/119 (0%)	0/324 (0%)	0/170 (0%)	3/1103 (<1%)	2/368 (1%) ^a	5/1412 (<1%)
Najczęściej występujące AE^b							
Biegunka	24/205 (12%) ^b	bd	24/205 (12%)	15/170 (9%)	136/489 (28%)	107/471 (23%)	258/1308 (20%)
Ból głowy	50/205	17/119	67/324	47/170	411/1229	209/471	608/1585

Zdarzenia niepożądane	Upřednio nieleczeni						
	DCV+ASV			DCV + SOF+ /-RBV ^a	TVR + PR	BOC + PR	PR
	HALLMARK-DUAL	Chayama 2014	RAZEM				
	(24%) ^b	(14%)	(21%)	(28%)	(33%)	(44%)	(38%)
Nudności	25/205 (12%) ^b	14/119 (12%)	39/324 (12%)	39/170 (23%)	469/1229 (38%)	217/471 (46%)	388/1300 (30%)
Zmęczenie	43/205 (21%) ^b	12/119 (20%)	55/324 (17%)	63/170 (37%)	573/1103 (52%)	266/471 (56%)	735/1447 (52%)
Zwiększony poziom ALT	4/205 (2%)	20/119 (17%)	24/324 (7%)	bd	bd	bd	bd
Zwiększony poziom AST	0/205 (0%)	17/119 (14%)	17/324 (5%)	bd	bd	bd	bd
Inne wybrane AE^c							
Anemia	2/203 (1%)	0/119 (0%)	2/322 (<1%)	10/170 (6%)	590/1229 (48%)	237/471 (50%)	382/1399 (27%)
Wysypka	7/205 (3%)	8/119 (7%)	15/324 (5%)	9/170 (5%)	459/1229 (37%)	93/368 (25%)	340/1295 (26%)
Objawy grypopodobne	11/205 (5%)	bd	11/205 (5%)	2/170 (1%)	124/489 (25%)	112/471 (24%)	455/1366 (33%)

^a wyniki łączne dla genotypów 1, 2, 3 (nie wydzielono danych dla bezpieczeństwa tylko dla GT1b)

^b Przedstawiono poszczególne AE występujące u > 10% pacjentów otrzymujących DCV + ASV (w jakimkolwiek z badań)

^c Przedstawiono wyniki dla AE, które ██████████ w badaniu Chayama 2014 ██████████ (szczegóły Tabela 22) oraz jedno ze zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii opartych na interferonie (objawy grypopodobne), dla których to terapii doustne mają być alternatywą

Zestawienie skumulowanych wyników badań dla populacji upřednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV (87%) w porównaniu do terapii TVR + PR (99%), BOC + PR (99%), PR (98%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u niższego odsetka pacjentów DCV + ASV (5%) niż u pacjentów przyjmujących schematy TVR + PR (11%), BOC + PR (11%), PR (8%).

Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących DCV + ASV była porównywalna dla pacjentów przyjmujących DCV + SOF+/-RBV, z tym że dla tego drugiego schematu dostępne są wyniki łącznie dla genotypów 1, 2 i 3.

PACJENCI UPREDNIO LECZENI NIESKUTECZNIE INTERFERONEM PEGYLOWANYM I RYBAWIRYNĄ (PR)

Tabela 29. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa schematu DCV + ASV z wynikami dla komparatorów u pacjentów upřednio leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b

Zdarzenia niepożądane	DCV+ASV	TVR + PR	BOC + PR
AE ogółem	222/265 (84%)	631/650 (97%)	160/162 (99%)
SAE ogółem	19/352 (5%)	33/650 (5%)	16/162 (10%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	7/373 (2%)	71/650 (11%)	13/162 (8%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	46/351 (13%)	43/266 (16%)	36/162 (22%)
Zgony	0/373 (0%)	4/384 (1%)	1/162 (1%)
Najczęściej występujące AE^a			
Biegunka	58/351 (17%)	66/266 (25%)	37/162 (23%)
Ból głowy	91/351 (26%)	223/650 (34%)	67/162 (41%)
Nudności	28/243 (12%)	203/650 (31%)	71/162 (44%)
Zmęczenie	52/243 (21%)	291/650 (45%)	87/162 (54%)
Zwiększony poziom ALT	bd	bd	bd
Zwiększony poziom AST	bd	bd	bd
Inne wybrane AE^b			
Anemia	3/243 (1%)	223/650 (34%)	70/162 (43%)

Zdarzenia niepożądane	DCV+ASV	TVR + PR	BOC + PR
Wysypka	14/243 (6%)	218/650 (34%)	27/162 (17%)
Objawy grypopodobne	11/243 (5%)	85/266 (32%)	38/162 (24%)

^a Przedstawiono poszczególne AE występujące u > 10% pacjentów otrzymujących DCV + ASV (w jakimkolwiek z badań)

^b Przedstawiono wyniki dla AE, które [redacted] w badaniu Chayama 2014 [redacted] (szczegóły Tabela 22) oraz jedno ze zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii opartych na interferonie (objawy grypopodobne), dla których to terapii terapie doustne mają być alternatywą

U pacjentów uprzednie leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV (84%) w porównaniu do terapii TVR + PR (97%) i BOC + PR (99%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów przyjmujących schemat leczenia DCV + ASV i pacjentów TVR + PR (5%), niższego u pacjentów ze schematem BOC + PR (10%).

PACJENCI Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO STOSOWANIA LUB NIETOLERANCJĄ INTERFERONU

Tabela 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa schematu DCV + ASV pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b z wynikami dla terapii objawowej

Zdarzenia niepożądane	Przeciwwsk. / nietolerancja PR			
	DCV+ASV			
	HALLMARK-DUAL	Suzuki 2013	Kumada 2014	RAZEM
AE ogółem	204/235 (87%)	bd	bd	204/235 (87%)
SAE ogółem	16/235 (7%)	bd	9/135 (7%)	25/370 (7%)
Utrata z badania ogółem	0/235 (0%)	bd	bd	0/235 (0%)
Utrata z powodu AE	0/235 (0%)	bd	bd	0/235 (0%)
Utrata z powodu braku skuteczności	20/235 (9%)	0/22	bd	20/257 (9%)
Zaprzestanie terapii ogółem	27/235 (11%)	4/22 (18%)	14/135 (10%)	45/392 (11%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	2/235 (1%)	1/22 (5%)	9/135 (7%)	12/392 (3%)
Zaprzestanie terapii z powodu braku skuteczności	20/235 (9%)	1/22 (5%)	1/135	22/392 (6%)
Zgony	0/235 (0%)	bd	0/135 (0%)	0/370 (0%)
Najczęściej występujące AE ^a				
Biegunka	51/235 (22%)	2/22 (9%)	12/135 (9%)	65/392 (17%)
Ból głowy	59/235 (25%)	6/22 (27%)	18/135 (13%)	83/392 (21%)
Nudności	28/235 (12%)	bd	bd	28/235 (12%)
Zmęczenie	52/235 (22%)	bd	bd	52/235 (22%)
Zwiększony poziom ALT	8/235 (3%)	6/22 (27%)	24/135 (18%)	38/392 (10%)
Zwiększony poziom AST	6/235 (3%)	4/22 (8%)	18/135 (13%)	28/392 (7%)
Inne wybrane AE ^b				
Anemia	7/234 (3%)	bd	bd	7/234 (3%)
Wysypka	10/235 (5%)	bd	bd	
Objawy grypopodobne	5/235 (2%)	bd	bd	

^a Przedstawiono poszczególne AE występujące u > 10% pacjentów otrzymujących DCV + ASV (w jakimkolwiek z badań)

^b Przedstawiono wyniki dla AE, które [redacted] w badaniu Chayama 2014 [redacted] (szczegóły Tabela 22) oraz jedno ze zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii opartych na interferonie (objawy grypopodobne), dla których to terapii terapie doustne mają być alternatywą

U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b, odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV wynosił 87%, odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych 7%.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Skojarzenie daklataswiru z sofosbuwirem

ChPL Dalinza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

„Ogólny profil bezpieczeństwa daklataswiru opiera się na danych pochodzących od 798 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, którzy otrzymywali produkt leczniczy Daklinza 60 mg raz na dobę albo w skojarzeniu z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny (n = 211), albo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (n = 587, dane zbiorcze) w ramach ośmiu badań klinicznych.

- Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy i nudności. Nie zgłaszano działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, które zostały uznane za niezwiązane z lekiem badanym.

- Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy, świąd, bezsenność, objawy grypopodobne, suchość skóry, nudności, zmniejszenie apetytu, łysienie, wysypkę, osłabienie, drażliwość, bóle mięśni, niedokrwistość, gorączkę, kaszel, duszność, neutropenię, biegunkę i bóle stawów. Do najczęstszych działań niepożądanych o ciężkości co najmniej 3. stopnia (częstość 1% lub większa) należały: neutropenia, niedokrwistość i limfopenia. Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną był podobny do obserwowanego w przypadku samego peginterferonu alfa i rybawiryny, w tym także u pacjentów z marskością.”

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Produktu leczniczego Daklinza nie należy stosować w monoterapii. Produkt leczniczy Daklinza należy stosować w połączeniu z innymi produktami leczniczymi wskazanymi do leczenia przewlekłego zakażenia HCV
- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączenia produktu leczniczego Daklinza i sofosbuwiru oceniano w jednym badaniu o ograniczonym rozmiarze, które nie obejmowało pacjentów z marskością wątroby. Trwają dalsze badania kliniczne tego połączenia.
- Ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem sofosbuwiru w połączeniu z produktem leczniczym Daklinza u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 i wyrównaną marskością wątroby, istnieją pewne wątpliwości dotyczące najbardziej właściwego sposobu stosowania produktu leczniczego Daklinza (czas leczenia, rola rybawiryny) u tych pacjentów.
- Nie ustalono skuteczności stosowania produktu leczniczego Daklinza, jako składnika schematu ponownego leczenia, u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor NS5A.
- Produktu leczniczego Daklinza nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. (...)
- Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. W badaniach klinicznych oceniających produkt leczniczy Daklinza w połączeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną nie obserwowano różnic pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi
- Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza w leczeniu zakażenia HCV:
 - u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby,
 - u pacjentów w okresie przed przeszczepieniem, w okresie okołoperacyjnym w związku z przeszczepieniem lub po przeszczepieniu wątroby lub innych narządów,
 - u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV,
 - u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HBV.
- Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Daklinza może powodować zmiany stężenia innych produktów leczniczych, a inne produkty lecznicze mogą powodować zmiany stężenia daklataswiru (...)

- Produkt leczniczy Daklinza nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania w tej populacji.
- Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu leczniczego Daklinza: Daklinza zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Źródło: ChPL Daklinza

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia Ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie arytmii podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem Harvoni (ledipaswir/sofosbuwir) lub produktem Daklinza (daklataswir) podawanym w skojarzeniu z produktem Sovaldi (sofosbuwir) (29.04.2015)

Podsumowanie

- Zgłaszano przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca u pacjentów przyjmujących amiodaron i produkt Harvoni lub amiodaron i produkt Sovaldi w skojarzeniu z produktem Daklinza.
- Bradykardię obserwowano w ciągu od kilku godzin do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.
- Pacjentów przyjmujących amiodaron należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania leczenia produktem Harvoni lub produktem Sovaldi podawanym w skojarzeniu z produktem Daklinza (patrz poniżej, Dalsze zalecenia).
- Amiodaron można włączyć u pacjentów leczonych produktem Harvoni lub produktem Sovaldi podawanym w skojarzeniu z produktem Daklinza wyłącznie, jeśli inne sposoby leczenia przeciwaritmicznego nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. Pacjentów należy również uważnie monitorować.
- Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, należy również prowadzić odpowiednie monitorowanie pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy, a którzy mają rozpocząć leczenie produktem Harvoni lub produktem Sovaldi podawanym w skojarzeniu z produktem Daklinza.

(...)

Źródło:

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7143/original/komunikat_Harvoni_Sovaldi.pdf?1430824138

Podobne komunikaty:

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7142/original/komunikat_Daklinza.pdf?1430824106

http://www.ema.europa.eu/ema/indebd.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=W00b01ac058001d126

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm439492.pdf>

Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7–10 kwietnia 2015 r.

„Daklataswir; sofosbuwir; sofosbuwir, ledipaswir — arytmia (EPITT nr 18177):

PRAC ocenił przypadki ciężkiej arytmii związanej ze stosowaniem sofosbuwiru i/lub daklataswiru, w szczególności u pacjentów z określonymi zaburzeniami serca i przyjmujących leki na bradykardię. PRAC zauważył, że w przypadkach z najbardziej oczywistym związkiem przyczynowo-skutkowym stosowany był amiodaron. W rezultacie PRAC ustalił, co następuje:

- podmioty odpowiedzialne produktów Sovaldi, Harvoni i Daklinza powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 1 miesiąca w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (...):

Charakterystyka produktu leczniczego dla produktów Sovaldi, Harvoni, Daklinza Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt <nazwa handlowa> stosowano w skojarzeniu z <dostosować według produktu> i jednocześnie podawano amiodaron z innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Jednoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (ang. direct-acting antivirals, DAA). Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt <nazwa handlowa> wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwwirusowych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. (...)"

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/05/WC500186846.pdf

Skojarzenie daklataswiru z asunaprewirem

Australijski opis preparatu Sunvepra (asunaprewir)

Ostrzeżenie odnośnie hepatotoksyczności

U pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające asunaprewir wymagane jest częste monitorowanie enzymów wątrobowych (ALT, AST) i bilirubiny aż do momentu zakończenia terapii.

Leczenie należy niezwłocznie przerwać i nie wznawiać u pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło zwiększenie stężenia ALT ≥ 10 bd ULN (ang. *upper limit of normal*) lub zwiększenie zarówno ALT > 5 bd ULN jak i całkowitej bilirubiny > 2 bd ULN.

Źródło: <http://www.medicines.org.au/files/bqpsunve.pdf>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 25 pierwotnych badań klinicznych, w tym:

- 6 badań dotyczących [redacted] skojarzenia z asunaprewirem (ASV): Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014, Lok 2012a, Lok 2014a, Suzuki 2013. Z czego jedynym badaniem randomizowanym dla porównania z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę było badanie Chayama 2014, porównujące DCV + ASV vs TVR + PR, a randomizacja dotyczy tylko pacjentów uprzednio nieleczonych (dla populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem jest to badanie jednoramienne). Badanie Chayama dostępne jest w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych i plakatu konferencyjnego;
- 1 badanie dotyczące [redacted] skojarzenia z sofosbuwirem (DAC + SOF): Sułkowski 2014;

W japońskim badaniu Chayama 2014 w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b, u pacjentów leczonych schematem DCV + ASV w porównaniu do pacjentów leczonych schematem TVR+PR wykazano, że terapia DCV jest nie gorsza niż terapia TVR + PR. Wykazane różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR12 na korzyść schematu DCV + ASC (dla stopnia zwłóknienia wątroby F0-F4: 89% vs 62%, dla stopnia zwłóknienia wątroby $\geq F2$: 92% vs 51%) należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, że dla oceny skuteczności badane było zaprojektowane jako non-inferiority.

U pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR (częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi oraz nawrót choroby łącznie) z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na wyższy odsetek pacjentów z SVR przyjmujących terapię DCV + ASV (82%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat BOC + PR (65%) lub TVR + PR (69%).

Również u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b zaobserwowano wysoki odsetek pacjentów z SVR (84%).

Bezpieczeństwo stosowania

W japońskim badaniu Chayama 2014 w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b, u pacjentów leczonych schematem DCV+ASV w porównaniu do pacjentów leczonych

schematem TVR+PR zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia anemii, bólu głowy, gorączki, nudności, obniżonego apetytu, wymiotów, wysypki, złego samopoczucia, zwiększonego stężenia kw. moczowego we krwi, natomiast wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zwiększonego stężenia AST, zwiększonego stężenia ALT. Różnica w ryzyku wystąpienia zmęczenia nie osiągnęła istotności statystycznej.

W przypadku nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3 i 4 zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zmniejszenia poziomu hemoglobiny <9,0 g/dl, całkowitej liczby limfocytów <500/mm³, liczby neutrofilii <750/mm³.

U pacjentów uprzednie leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV (84%) w porównaniu do terapii TVR + PR (97%) i BOC + PR (99%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów przyjmujących schemat leczenia DCV + ASV i pacjentów TVR + PR (5%), niższego u pacjentów ze schematem BOC + PR (10%).

U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b, odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV wynosił 87%, odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych 7%.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy opisano 15 odnalezionych, opublikowanych analiz ekonomicznych. W poniższej tabeli przedstawiono publikację *SMC 2014*, która jako jedyna dotyczyła daklataswiru. Pozostałe publikacje zostały przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na str. 199-208. Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazie PubMed oraz CEA Registry. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację *Najafzadeh 2015*, w której daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem był jednym z komparatorów dla terapii opartej na boceprewirze.

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
SMC 2014	Szkocja, ocena przedłożonej analizy ekonomicznej	Interwencja: DS (±R) Komparator: brak leczenia PR BPR TPR SR SPR	CUA dożywni horyzont, model Markowa analogiczny do modelu wnioskodawcy	Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4: <u>wcześniej nieleczeni:</u> vs. brak leczenia: 3 206 £/QALY vs. PR: 7 982 £/QALY v. BPR: 3 021 £/QALY vs. TPR: 8 157 £/QALY <u>nieskutecznie leczeni:</u> vs. brak leczenia: 3 206 £/QALY <u>z przeciwwskazaniami do interferonu:</u> vs. brak leczenia: 3 206 £/QALY Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby: <u>wcześniej nieleczeni:</u> vs. brak leczenia: 10 042 £/QALY vs. PR: 19 377 £/QALY v. BPR: 20 132 £/QALY vs. TPR: 25 856 £/QALY <u>nieskutecznie leczeni:</u>

				vs. brak leczenia: 10 042 £/QALY <u>z przeciwwskazaniami do interferonu:</u> vs. brak leczenia: 10 042 £/QALY
Najafzadeh 2015 <u>Źródła finansowania:</u> CVS Health	USA	Interwencja: BPR (28-48 tyg.) Komparator: SPR (12 tyg.) SS (12 tyg.) DS (12 tyg.) SL (12 tyg.)	CUA, dożywni horyzont, model zdarzeń dyskretnych, perspektywa społeczna, dane literaturowe,	<u>Pacjenci wcześniej nieleczeni</u> SPR: 19 722 \$/QALY SS: 70 097 \$/QALY DS: 68 821 \$/QALY SL: 14 432 \$/QALY

DS (±R): daklataswir+sofosbuwir (±rybawiryna); SR – sofosbuwir+rybawiryna; SPR – sofosbuwir+PEGIFNα+rybawiryna; SS – sofosbuwir+symaprewir; SL – sofosbuwir+ledipaswir; PR: PEGIFNα+rybawiryna; BPR – boceprewir+ PEGIFNα+rybawiryna; TPR: telaprewir+ PEGIFNα+rybawiryna

Ponadto autorzy publikacji *Najafzadeh 2015* nie mieli informacji o cenie daklataswiru i przyjęli, że jest ona taka sama jak cena symeprewiru. Porównanie cen daklataswiru i symeprewiru przedstawiono w części AWA opisującej *Wariant dodatkowy Wnioskodawcy* analizy wpływu na budżet (

Tabela 47).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C).

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest daklataswir [redacted]. Szersze wyjaśnienie tego skojarzenia znajduje się w rozdziale 2.5.3 Analizy weryfikacyjnej Agencji.

Tabela 32. Schematy leczenia porównywane z ocenianą interwencją

Subpopulacja pacjentów	Schemat leczenia
Pacjenci uprzednio nieleczeni	peginterferon + rybawiryna (PR) telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR) boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni interferonem pegylowanym + rybawiryną	telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR) boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	leczenie objawowe*

*brak leczenia przeciwwirusowego

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Dożywni (80 lat od wejścia do modelu).

Dyskontowanie

Koszty: 5%; efekty zdrowotne: 3,5%.

W analizie wrażliwości: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono koszty:

- ocenianych i porównywanych leków (daklataswir, ██████████ peginterferon alfa-2b, rybawiryna, boceprewir, telaprewir);
- monitorowania i diagnostyki (przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia i wydawanie leków odbywa się w ramach diagnostyki w programie lekowym);
- leczenia działań niepożądanych (wysypka, świąd, anemia, biegunka i nudności);
- stanów zdrowia.

Koszty generowane przez pacjenta w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych przedstawionych w abstrakcie *Kaczor 2012* oraz w analizie HTA dla leku telaprewir (Incivo, nr w BIP Agencji: 089/2012). Koszty te zostały zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia. W analizie wrażliwości wykorzystano dane pochodzące z dwóch innych publikacji: *Orlewska 2003* i *Simon 2006*.

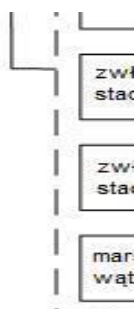
Komentarz Agencji: W analizie podstawowej uwzględniono tańszy z dwóch pegyloowanych interferonów alfa (2b), co można uznać za podejście konserwatywne. Nie uwzględniono interferonu naturalnego i rekombinowanego, ale z uwagi na ich niewielki udział w rynku, podejście takie nie wydaje się być błędne.

Model

Analiza użyteczności-kosztów bazuje na dostarczonej przez wnioskodawcę globalnym modelem MONARCH, który został dostosowany do warunków polskich. Jest to kohortowy model Markowa, który został opracowany z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (80 lat od momentu wejścia do modelu) oraz roczny cykl. Modelowanie terapii przeciwwirusowej przeprowadzone jest z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego, które umożliwia określenie częstości działań niepożądanych, przerywania terapii, uzyskania odpowiedzi na leczenie (osiągnięcie SVR w 24 tygodniu od zakończenia terapii), kosztów terapii i monitorowania, a także spadku użyteczności stanu zdrowia pacjentów związanego z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia.

Zgodnie z przyjętą charakterystyką początkową populacji, pacjenci rozpoczynają terapię w jednym ze stanów określających stopień włóknienia wątroby (F2, F3 lub F4) i mogą przejść do stanów „niewyrównana marskość wątroby”, „rak wątrobowokomórkowy”, „przeszczep wątroby”, „zgon” lub osiągnąć odpowiedź na leczenie i przejść do stanu „odpowiedź SVR”. Istnieją pewne rozbieżności pomiędzy skalami METAVIR i Scheuera w określeniu stopni włóknienia wątroby, ale zgodnie z informacją zamieszczoną na str. 42 analizy wnioskodawcy, ze względu na *bardzo zbliżone definicje poszczególnych stopni włóknienia wątroby, w niniejszej analizie obie skale zostały utożsamione. Takie podejście nie powoduje znaczących błędów we wnioskowaniu i było stosowane w publikowanych pracach, np. Thein 2008.*

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Kluczowe parametry, które zostały wykorzystane w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwa progresji choroby		
F2→F3	0,120	Thein 2008
F3→F4	0,116	Thein 2008
F4 (bez SVR)→DC	0,050	Alazawi 2010, Samonakis 2014, Huang 2015
F4(bez SVR)→HCC	0,034	Alazawi 2010
DC→HCC	0,068	Planas 2004
DC→LT	0,047	Fisiak 2015, Poltransplant 2011
HCC→LT	0,010	Fisiak 2015, Poltransplant 2011
Efektywność terapii (odsetek osób z SVR)		
DCV - pacjenci uprzednio nieleczeni		AKL wnioskodawcy
DCV - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni		
DCV - pacjenci z przeciwwskazaniami		
TPR - pacjenci uprzednio nieleczeni	78%	
TPR - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni	69%	
BPR - pacjenci uprzednio nieleczeni	65%	
BPR - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni	65%	
PR - pacjenci uprzednio nieleczeni	49%	
Śmiertelność		
Niewyrównana marskość wątroby	0,121	Planas 2004, Samonakis 2014, Huang 2015
Rak wątrobowokomórkowy	0,421	El-Serag 2011
Pierwszy rok po przeszczepie	0,180	ELTR 2011
Kolejny rok po przeszczepie	0,042	
Pozostałe stany	jak dla populacji ogólnej (zarówno z SVR i bez SVR)	GUS 2013
Użyteczność stanów zdrowia		
Włóknienie wątroby F2 z SVR	0,72	Wright 2006
Włóknienie wątroby F2 bez SVR	0,66	
Włóknienie wątroby F3 z SVR	0,72	
Włóknienie wątroby F3 bez SVR	0,66	
Wyrównana marskość wątroby z SVR	0,60	
Wyrównana marskość wątroby bez SVR	0,55	
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	
Przeszczep wątroby – pierwszy rok	0,45	
Przeszczep wątroby – kolejne lata	0,67	
Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową		
DCV - pacjenci uprzednio nieleczeni	0,00204	Dual 2014
DCV - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni	0,00828	Dual 2014
DCV - pacjenci z przeciwwskazaniami	0,00204	Dual 2014
TPR - pacjenci uprzednio nieleczeni	0,1020	Nice 2011 - Telaprevir
TPR - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni	0,1540	Nice 2011 - Telaprevir
BPR - pacjenci uprzednio nieleczeni	0,0671	Nice 2012 - Boceprevir
BPR - pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni	0,0671	Nice 2012 - Boceprevir
PR - pacjenci uprzednio nieleczeni	0,1090	Nice 2011 - Telaprevir
Tygodniowe koszty terapii [zł]		
Daklataswir		Dane przedstawione przez wnioskodawcę
		Dane przedstawione przez wnioskodawcę

Parametr	Wartość	Źródło
Peginterferon alfa-2b	711,02	WLR z 01.03.2015
Boceprewir	3 526,32	
Telaprewir	10 330,74	
Rybawiryna	0	Założenie*
Roczne koszty stanów zdrowia [zł]		
Włóknienie wątroby F2 z SVR	NFZ: 468 NFZ+pacjent: 816	Kaczor 2012, AOTMiT 089/2012
Włóknienie wątroby F2 bez SVR	NFZ: 2 290 NFZ+pacjent: 3 159	
Włóknienie wątroby F3 z SVR	NFZ: 468 NFZ+pacjent: 816	
Włóknienie wątroby F3 bez SVR	NFZ: 2 290 NFZ+pacjent: 3 159	
Wyrównana marskość wątroby z SVR	NFZ: 1 666 NFZ+pacjent: 2 058	
Wyrównana marskość wątroby bez SVR	NFZ: 3 294 NFZ+pacjent: 5 095	
Niewyrównana marskość wątroby	NFZ: 10 989 NFZ+pacjent: 15 157	
Rak wątrobowokomórkowy	NFZ: 38 249 NFZ+pacjent: 39 707	
Przeszczep wątroby	NFZ: 208 533 NFZ+pacjent: 208 533	
Przeszczep wątroby – pierwszy rok	NFZ: 28 918 NFZ+pacjent: 31 240	
Przeszczep wątroby – kolejne lata	NFZ: 19 336 NFZ+pacjent: 20 373	
Koszty leczenia działań niepożądanych [zł]		
Anemia	NFZ: 620,88 NFZ+pacjent: 620,88	81/2014/DSOZ
Wysypka	NFZ: 36,86 NFZ+pacjent: 39,29	79/2014/DSOZ, WLR z 01.03.2015
Świąd	NFZ: 36,86 NFZ+pacjent: 39,29	
Biegunka	NFZ: 38,78 NFZ+pacjent: 42,57	
Nudności	NFZ: 44,51 NFZ+pacjent: 48,58	
Roczny koszt diagnostyki [zł]		
Diagnostyka w programie lekowym	3 588	2/2015/DGL

*Założono, że koszt rybawiryny uwzględniony został w ramach RSS zawartych przez producentów interferonów i nie uwzględniano go w oddzielnie. Podejście to może być potraktowane jako założenie konserwatywne.

Typy analizy wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości badano wpływ na wyniki założeń dotyczących: stóp dyskontowych, cen komparatorów, kosztów stanu zdrowia, progresji choroby u pacjentów z SVR i marskością wątroby, śmiertelności pacjentów z HCC, śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby, wieku pacjentów, struktury włóknienia wątroby, użyteczności stanów zdrowia, spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową, efektywności terapii opartej na daklataswirze oraz terapii trójlekowej z telaprewirem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych. Wszystkie warianty analizy wrażliwości zostały szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na str. 96-97.

Walidacja modelu

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono opisu walidacji wewnętrznej modelu, ale ograniczono się do stwierdzenia, że została ona przeprowadzona przez twórców modelu MONARCH. W ramach analizy konwergencji zestawiono wyniki 10 publikacji oceniających efektywność leków stosowanych w WZW C (boceprewir, telaprewir, peginterferonem α z rybawiryną). Wyniki tych publikacji przedstawiono na str. 141-142 AE wnioskodawcy. Porównano zależności pomiędzy różnicą w odpowiedzi na leczenie (SVR) a zyskaną liczbą lat życia (LYG oraz QALYG), które były zbliżone dla analizy wnioskodawcy oraz innych publikacji ekonomicznych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (str. 153).

„W niniejszej analizie wykorzystano dostarczony przez zamawiającego model (...). Ograniczenia dostosowywanego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.

(...) Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią (...) również ograniczenia niniejszej analizy.

Ze względu na brak polskich danych, prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW C (...) określono na podstawie publikacji dotyczących pacjentów z innych krajów. (...) Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne, brak danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych wśród polskich pacjentów stanowi więc ograniczenie dostosowanego modelu.

Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. (...)

Do wyznaczenia średniego czasu terapii boceprewirem i telaprewirem, ze względu na brak danych dotyczących wykrywalności HCV RNA w trakcie trwania terapii u pacjentów z genotypem wirusa 1b, wykorzystano dane z badań klinicznych odnoszące się do populacji pacjentów z genotypem 1, bez wyszczególnienia podtypu 1b.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Szczegółowa charakterystyka ocenianej interwencji i komparatorów została przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Zastrzeżenia dotyczą subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną. Komentarz pod tabelą.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Zastrzeżenia dotyczą subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu. Komentarz pod tabelą.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	Nie stwierdzono

Uwagi analityków Agencji wskazujące na ograniczenia analizy wnioskodawcy, przedstawiono poniżej:

- Dla pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano wyższość daklataswiru nad komparatorami. Biorąc pod uwagę zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej we wspomnianej subpopulacji pacjentów zasadne byłoby wykonanie analizy minimalizacji kosztów (CMA), a nie CUA. Wartości ceny progowej obliczone zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji przedstawiono w Aneksie do analizy wnioskodawcy (str. 173-174) jako wariant dodatkowy.
- Pewne wątpliwości budzi przyjęcie wykorzystanych w analizie wnioskodawcy wyników zdrowotnych dla subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu. Założenie, że SVR u pacjentów leczonych objawowo wyniesie 0%, nie uwzględnia wyzdrowień niezależnych od przyjmowanego leczenia przeciwwirusowego i może spowodować zawyżenie rzeczywistego efektu zdrowotnego daklataswiru. Jednakże, zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy (str. 58 AKL wnioskodawcy) wystąpienie SVR przy braku przyjmowania leczenia przeciwwirusowego jest bardzo rzadkie (od 0% do 3,7%) co sugeruje, że przyjęcie tego odsetka dla pacjentów leczonych objawowo na poziomie 0% jest zasadne.
- Dane dotyczące całkowitego kosztu terapii TPR oraz BPR przedstawione w analizie wnioskodawcy w tabeli 47 nie są zgodne z kosztami przedstawionymi w tabeli 46, tj. z kosztami uwzględnionymi w modelu. Nie ma to żadnego wpływu na wyniki analizy, gdyż dane zestawione w tabeli 47 nie zostały wykorzystane do obliczeń analizy.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach dokonanej przez Agencję oceny modelu sprawdzono zmiany wyników po wprowadzeniu wartości zerowych. Sprawdzono zgodność wartości przedstawionych w analizie wnioskodawcy z deklarowanymi źródłami oraz z wartościami wykorzystanymi w modelu. Nie zidentyfikowano błędów w konstrukcji modelu.

Ograniczeniem modelu jest ograniczona wiarygodność niektórych danych klinicznych wykorzystanych w modelu, co zostało wyszczególnione wśród ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę. Obliczone w analizie klinicznej wyniki zdrowotne bazują m.in. na badaniach jednoramiennych.

Wykorzystanie niepewnych danych klinicznych ogranicza wyniki modelu ekonomicznego.

Zgodnie z obecnie istniejącym programem lekowym dla WZW C dla porównywanych schematów (PR, TPR, BPR) oraz daklataswiru czas trwania terapii może zostać skrócony z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z powodu braku odpowiedzi na leczenie (tzw. *futility*). Przerwanie terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych zostało uwzględnione w modelu wnioskodawcy, ale nie uwzględniono w niej przerwania terapii spowodowanego brakiem odpowiedzi na leczenie, co stanowi pewne ograniczenie analizy. Z uwagi na brak wiarygodnych danych przedstawiających odsetki pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie daklataswirem i jego komparatorami w poszczególnych tygodniach terapii (tygodnie terapii wskazane w zapisach obowiązującego programu lekowego leczenia WZW C: pkt. 1.4, 2.5, 5.4-5.6 oraz 6.8), w toku weryfikacji analizy nie przeprowadzono obliczeń uwzględniających ten wariant.

W toku sprawdzania zgodności wykorzystanych w analizie danych z aktualnymi danymi stwierdzono, że wraz rozporządzeniem MZ z 22 kwietnia 2015 r. zmianie uległa cena boceprewiru (obniżka urzędowej ceny zbytu z 13 433,60 zł do 11 156,52 zł). Aktualna wartość została wykorzystana do obliczeń przedstawionych w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*. Poza tą rozbieżnością nie odnaleziono innych cen, których wartości uległyby zmianie po dacie złożeniu wniosku refundacyjnego.

Od 1 maja br. weszły w życie zmiany w programie lekowym terapii przewlekłego WZW C, m.in. rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia pierwszej linii o pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu F0-F1, możliwość stosowania terapii opartej na boceprewirze oraz telaprewirze w pierwszej linii przez pacjentów z

polimorfizmem IL28B w wariacie CC i CT oraz finansowanie leczenia opartego na symeprewirze (symeprewir+pegIFN α +rybawiryna). Wnioskodawca nie przedstawił dodatkowego wariantu analizy uwzględniającego wprowadzone zmiany, ale nie jest to podejście niewłaściwe, gdyż zmiany w programie lekowym weszły w życie po dacie złożenia wniosku.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli zestawiono wyniki zdrowotne (QALY i LY) porównywanych opcji terapeutycznych. Wyniki analizy wnioskodawcy opisujące wyniki zdrowotne (str. 86-87) porównywanych terapii przedstawiają również odsetek osób z SVR, ale *de facto* jest to wartość wejściowa modelu, a nie jego wynik.

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych terapii daklataswirem i porównywanych terapii

Efekty zdrowotne	LYG	QALY
Pacjenci uprzednio nieleczeni		
DCV █████	█████	█████
PR	16,65	10,73
TPR	17,88	12,00
BPR	17,34	11,47
Pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonem i rybawiryną		
DCV █████	█████	█████
TPR	16,00	10,55
BPR	15,87	10,46
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją interferonu		
DCV █████	█████	█████
Terapia objawowa	14,57	8,71

Wyniki analizy wskazują, że terapia z wykorzystaniem daklataswiru generuje najlepsze wyniki zdrowotne dla każdej z rozpatrywanych subpopulacji pacjentów.

Poniżej przedstawiono całkowite koszty każdej z porównywanych opcji leczenia z wyszczególnieniem kosztów ponoszonych na leki przeciwwirusowe.

Tabela 36. Zestawienie kosztów [zł] terapii daklataswirem i porównywanych terapii.

Pacjenci uprzednio nieleczeni						
Perspektywa	Kategoria koszt.	DCV █████ z RSS	DCV █████ bez RSS	PR	TPR	BPR
NFZ	Leczenie przeciwwirusowe	█████	█████	35 133	134 827	122 519
	Koszty całkowite	█████	█████	76 873	159 536	154 739
NFZ+pacjent	Leczenie przeciwwirusowe	█████	█████	35 136	134 831	122 523
	Koszty całkowite	█████	█████	88 882	167 967	164 747
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną						
Perspektywa	Kategoria koszt.	DCV █████ z RSS	DCV █████ bez RSS	TPR	BPR	
NFZ	Leczenie przeciwwirusowe	█████	█████	143 145	165 006	
	Koszty całkowite	█████	█████	171 408	195 401	

NFZ+pacjent	Leczenie przeciwwirusowe			143 149	165 010
	Koszty całkowite			180 331	204 775
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania interferonu					
Perspektywa	Kategoria koszt.	DCV z RSS	DCV bez RSS	terapia objawowa	
NFZ	Leczenie przeciwwirusowe			0	
	Koszty całkowite			70 848	
NFZ+pacjent	Leczenie przeciwwirusowe			0	
	Koszty całkowite			88 969	

Wyniki analizy wnioskodawcy przedstawione w postaci współczynnika dla każdego z porównań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wartości ICUR [zł/QALY] dla każdego z porównań.

Pacjenci uprzednio nieleczeni						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	PR	TPR	BPR	PR	TPR	BPR
NFZ				135 212	285 330	154 761
NFZ+pacjent				132 494	282 819	152 036
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną						
Perspektywa	z RSS		bez RSS			
	TPR		BPR	TPR		BPR
NFZ				269 681		201 400
NFZ+pacjent				267 041		198 454
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania interferonu						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	terapia objawowa					
NFZ				72 390		
NFZ+pacjent				69 511		

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, dla której ICUR jest równy trzykrotnej wartości PKB *per capita*, tj. 119 577 zł. Zestawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wartości progowej ceny zbytu netto leku Daklinza

Pacjenci uprzednio nieleczeni						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	PR	TPR	BPR	PR	TPR	BPR
NFZ				37 510,77	26 994,50	35 922,02
NFZ+pacjent				38 279,60	27 220,82	36 387,59
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną						
Perspektywa	z RSS		bez RSS			
	TPR		BPR	TPR		BPR
NFZ				28 173,09		33 345,12

NFZ+pacjent			28 415,15	33 654,38
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania interferonu				
Perspektywa	z RSS		bez RSS	
	terapia objawowa			
NFZ			67 826,21	
NFZ+pacjent			69 406,07	

W rozdziale Ocena modelu wnioskodawcy przedstawiono wyniki ceny progowej, które uwzględniają aktualną cenę boceprewiru.

Odniesienie do Art. 13 pkt. 3 Ustawy o refundacji

Subpopulacji pacjentów uprzednio nieleczonych Art. 13 pkt. 3 nie dotyczy, gdyż w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono randomizowane badanie kliniczne [Chayama 2014] dowodzące wyższości daklataswiru nad lekiem refundowanym w tym wskazaniu, tj. telaprewirem (hipoteza superiority w zakresie bezpieczeństwa).

Okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 zachodzą jedynie w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, gdyż dla tej subpopulacji nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość daklataswiru nad porównywanymi terapiami. W aneksie do analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono wartości CUR dla każdego z porównań i na tej podstawie obliczono progową cenę netto leku Daklinza.

Tabela 39. Progowa CZN [zł] leku Daklinza dla pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonym interferonem+rybawiryną.

	bez RSS	z RSS
Wnioskowana cena		
Cena zbytu netto (perspektywa NFZ)		
Cena zbytu netto (perspektywa wspólna)		

Zapisy artykułu 13 pkt 3 Ustawy o refundacji nie dotyczą subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, gdyż nie ma refundowanego komparatora dla tej grupy chorych.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza deterministyczna

Wszystkie warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której uwzględniony został RSS wskazują na kosztową-efektywność ocenianego leku (ICUR poniżej progu 119 577 zł) lub na jego dominację (lepszy efekty zdrowotny i mniejsze koszty) względem porównywanych terapii. Dotyczy to każdej z rozpatrywanych subpopulacji.

W przypadku braku uwzględnienia RSS:

- większość wariantów analizy dla populacji wcześniej nieleczonych wykazało brak efektywności kosztowej leku Daklinza
- wszystkie warianty analizy dla pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR wykazały brak efektywności kosztowej leku Daklinza;
- wszystkie warianty analizy dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu wykazały efektywność kosztową daklataswiru.

Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wnioskodawcy na str. 98-112.

Analiza probabilistyczna

Podobne wnioski wynikają z przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości. Dla wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS na opłacalność stosowania daklataswiru wskazywało od 95% do 100% wyników symulacji, w zależności od rozpatrywanego porównania.

W przypadku braku uwzględnienia RSS na opłacalność kosztową wskazywało od 0% do 37% wyników symulacji dla pacjentów wcześniej nieleczonych, 0-5% wyników uprzednio nieskutecznie leczonych oraz 81-82% pacjentów z przeciwwskazaniami o stosowania interferonu.

Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wnioskodawcy na str. 116-139.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zmianę ceny boceprewiru od 1 maja 2015 r. z 13 433,60 zł na 11 156,52 zł, analitycy Agencji uznali za konieczne przeprowadzenie obliczeń uwzględniających tę zmianę. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 40. ICUR [zł/QALY] i progowa CZN [zł] dla porównania daklataswiru z boceprewirem wg obliczeń AOTMiT.

Pacjenci uprzednio nieleczeni			
Perspektywa	Wynik	z RSS	bez RSS
NFZ	ICUR		169 011
	CZN		33 486,90
NFZ+pacjent	ICUR		166 287
	CZN		33 952,46
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną			
Perspektywa	Wynik	z RSS	bez RSS
NFZ	ICUR		232 679
	CZN		15 314,72
NFZ+pacjent	ICUR		229 733
	CZN		15 449,76

Uwzględnienie aktualnej wartości ceny boceprewiru nie zmieniło wniosku płynącego z analizy. W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych terapia z wykorzystaniem daklataswiru przestała być dominującą nad terapią BPR, ale pozostała kosztowo-efektywna.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej porównano opłacalność stosowania terapii daklataswir [redacted] z terapią dwulekową interferon+rybawiryna (pacjenci uprzednio nieleczeni) oraz trójlewowymi schematami leczenia: telaprewir+interferon+rybawiryna i boceprewir+interferon+rybawiryna w populacjach pacjentów uprzednio nieleczonych oraz uprzednio nieskutecznie leczonych interferonem. Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu przedstawiono porównanie z brakiem leczenia wirusowego, które nazwano "leczeniem objawowym". Analizę użyteczności kosztów oparto na dostarczonej przez wnioskodawcę modelu MONARCH - kohortowym modelu Markova. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ+pacjent w dożywotnym horyzoncie czasowym. Uwzględniono w niej koszty leczenia przeciwwirusowego (ocenił terapia oraz komparatory), poszczególnych stanów zdrowia, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych. Wyniki zdrowotne oszacowano na podstawie uzyskanych z analizy klinicznej odsetków osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR).

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniające RSS wskazują na opłacalność stosowania [redacted]

[redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS ocenił terapia jest nieefektywna kosztowo względem każdego z komparatorów za wyjątkiem leczenia objawowego pacjentów

z przeciwwskazaniami/nietolerancją interferonu (ICUR ok. 70-72 tys. zł/QALY). Przy uwzględnieniu RSS wszystkie warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE]

Zdaniem analityków AOTMiT największym ograniczeniem analizy jest niepewność wykorzystanych w niej wyników zdrowotnych, zwłaszcza brak RCT dla porównania z TPR w populacji pacjentów uprzednio leczonych interferonem, BPR i PR w obu populacjach (pacjentów uprzednio nieleczonych oraz uprzednio nieskutecznie leczonych interferonem) oraz porównania z leczeniem objawowym. [REDAKTOWANE]

Nie zidentyfikowano innych poważnych ograniczeń analizy. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające aktualną cenę boceprewiru (która uległa zmianie po dacie złożenia wniosku) wskazujące, że dla pacjentów uprzednio nieleczonych terapia z wykorzystaniem [REDAKTOWANE]. Zmiana ta nie wpłynęła na wnioski płynące z analizy.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Prognoza wydatków NFZ związanych z finansowaniem doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w ramach proponowanego programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1b:

- wcześniej nieleczeni,
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PR,
- z nietolerancją/przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

Zgodnie z przedstawionym projektem programu lekowego do terapii daklataswirem kwalifikowani będą pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej na poziomie F2 w 5-stopniowej skali (F0-F4).

Komentarz AOTMiT: Przedstawione poniżej oszacowania bazują na zapisach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” obowiązującego w chwili składania wniosku refundacyjnego. Zgodnie z tymi zapisami w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych do terapii TPR lub BPR kwalifikowani są jedynie pacjenci z polimorfizmem interleukiny 28B w wariantcie TT, a u pacjentów z wariantem CC oraz CT może być zastosowana jedynie terapia dwulekowa. Ponadto, obowiązujący w chwili składania wniosku program leczenia WZW C dla pacjentów uprzednio nieleczonych dotyczy jedynie pacjentów z włóknieniem w stopniu F2 i wyższym. W rozdziale „Wariant dodatkowy BIA wnioskodawcy” przedstawiono wyniki uwzględniające zmiany wprowadzone od maja br. do programu.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych analizę oparto na danych NFZ dotyczących sprzedaży PegIFN α , który wchodzi w skład wszystkich stosowanych obecnie schematów leczenia. Na podstawie zużycia leków od roku 2008 przeprowadzono prognozę liczby sprzedanych opakowań w latach 2016-2020. Biorąc pod uwagę dane dotyczące odsetka osób zaprzestających leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz uzyskania SVR oszacowano średni czas stosowania leków w poszczególnych schematach. Na tej podstawie wyznaczono liczbę sprzedanych kursów terapii i liczbę pacjentów w kolejnych latach. W analizie uwzględniono również efektywność interwencji (str. 85 BIA wnioskodawcy), gdyż większa skuteczność pierwszej linii leczenia wpływa na mniejszy udział pacjentów w drugiej linii leczenia.

Perspektywa

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na brak współpłacenia nie przedstawiono wyników z perspektywy pacjenta.

Komentarz AOTMiT: Niespójność z analizą ekonomiczną, w której przedstawiono różne wyniki z dwóch perspektyw (NFZ i wspólna) nie wydaje się być błędem. Założenie w BIA, że wszystkie koszty są ponoszone

przez NFZ, wynika z nieuwzględnienia kosztów stanów zdrowia oraz leczenia działań niepożądanych, co można potraktować jako założenie konserwatywne.

Horyzont czasowy

Wyniki analizy przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto, że refundacja wnioskowanej terapii rozpocznie się 1 stycznia 2016 roku.

Kluczowe założenia

W analizie zestawiono dwa scenariusze:

- *istniejący*, w którym terapia oparta na daklataswirze nie jest refundowana, a pacjenci z przewlekłym WZW C będą w kolejnych latach stosować schemat PR (100% pacjentów uprzednio nieleczonych z polimorfizmem interleukiny 28b TT), TPR (63% uprzednio nieleczonych pacjentów z polimorfizmem CT i CC oraz 63% pacjentów nieskutecznie leczonych) i BPR (37% uprzednio nieleczonych pacjentów z polimorfizmem CT i CC oraz 37% pacjentów nieskutecznie leczonych);

- *nowy*, w którym lek Daklinza zostaje objęty refundacją na wnioskowanych warunkach (w ramach programu lekowego) i przejmuje całkowite udziały w rynku leków rozpatrywanej populacji docelowej, tj. 100% pacjentów uprzednio nieleczonych, uprzednio nieskutecznie leczonych oraz z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu rozpocznie terapię schematem opartym na daklataswirze. Zgodnie z założeniami analizy Daklinza przejmuje udziały innych leków już w pierwszym roku refundacji (2016), ale alternatywne schematy leczenia (TPR, BPR, PR) stosowane są jeszcze w roku 2016 przez pacjentów, którzy rozpoczęli nimi terapię w roku 2015.

Tabela 41. Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym i nowym

Schemat	Dotychczas nieleczeni		Leczeni nieskutecznie PegIFNa	Przeciwwskazania lub nietolerancja PegIFNa
	CC / CT	TT		
Scenariusz istniejący				
PegIFNa + RBV	100%	0%	0%	0%
BOC + PegIFNa + RBV	0%	37%	37%	0%
TVR + PegIFNa + RBV	0%	63%	63%	0%
DCV	0%	0%	0%	0%
Scenariusz nowy				
PegIFNa + RBV	0%	0%	0%	0%
BOC + PegIFNa + RBV	0%	0%	0%	0%
TVR + PegIFNa + RBV	0%	0%	0%	0%
DCV	100%	100%	100%	100%

Koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z realizacją programu lekowego, tj.:

- koszty leków (daklataswir, peginterferon alfa, boceprewir, telaprewir);
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii.

Koszty zostały szczegółowo przedstawione w AWA w Tabeli 33, w której przedstawiono kluczowe parametry modelu ekonomicznego.

Komentarz AOTMiT: Uwzględnione w analizie ekonomicznej koszty leczenia powikłań WZW C (m.in. marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) nie zostały uwzględnione w BIA, gdyż najprawdopodobniej ujawniłyby się w dłuższym horyzoncie czasowym. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych, co można uznać za podejście konserwatywne. W analizie wnioskodawcy w rozdziale pt. *Oszczędności długofalowe* (str. 44-50) przedstawiono dodatkowy wariant, w którym przedstawiono oszczędności płatnika związane ze zmniejszeniem liczby terapii drugiej linii leczenia, z leczeniem powikłań oraz z kosztami pośrednimi, które ujawniłyby się w dłuższym horyzoncie czasowym.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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/?	Wątpliwości do co wiarygodności oszacowań populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu przedstawiono w części AWA pt. <i>Ograniczenia wg Agencji.</i>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Analiza główna bazuje na informacjach zawartych w programie lekowym obowiązującym w dniu składania wniosku. Po dacie złożeniu wniosku wszedł w życie nowy program lekowy. Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant uwzględniający niektóre z wprowadzonych zmian (uwzględnienie symeprewiru, rozszerzenie populacji).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenie, że terapie TPR i BPR zostaną całkowicie wyparte przez terapię opartą na daklataswirze można uznać za podejście konserwatywne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	W wariantcie głównym analizy nie uwzględniono oszczędności długofalowych oraz kosztów leczenia działań niepożądanych, co można uznać za założenie konserwatywne.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

Ograniczenia według wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z BIA wnioskodawcy (str. 61-62)

„Populacja spełniająca warunki kwalifikacji do programu leczenia WZW C oszacowana została na podstawie danych dotyczących zużycia leków na WZW C w latach 2008-2014. (...) Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie, w szczególności jeżeli wprowadzone zostaną odpowiednie programy przesiewowe mające na celu zidentyfikowanie osób zakażonych HCV.

Komentarz AOTMiT: od 1 maja br. część kryteriów kwalifikacji uległa zmianie. Zostało to szerzej opisane w przedstawionym w AWA Wariantcie dodatkowym wnioskodawcy.

Liczba średniej długości terapii PegIFN α 2a oszacowana została na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla przewlekłego WZW C oraz WZW B. Udział sprzedaży w WZW C określono na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012 (poster ISPOR) w latach 2006-2011. Wiarygodność tych oszacowań jest ograniczona

ze względu na różnice w trendach zużycia PegIFN α w kolejnych latach. Brak jest innych danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie tego parametru.

Komentarz AOTMiT: Porównano dane uzyskane od NFZ (pismo DGL.036.77.2015.W17169.ALA z dnia 10 czerwca 2015 r.) z założeniami analizy. Ceny porównywanych terapii są zgodne z cenami wykorzystanymi w wariancie E1 analizy wnioskodawcy (wariant maksymalny). Zidentyfikowano niewielką rozbieżność pomiędzy cenami interferonów (4,38 wg NFZ vs. 4,43 w AW oraz 5,88 wg NFZ vs. 5,94 w AW [zł/ μ g]), ale z uwagi na niewielką zmianę wyników (zmiana całkowitych wydatków inkrementalnych nie większa niż 2%) nie uwzględniono jej w obliczeniach. Dane NFZ potwierdziły również, że zasadne jest założenie o przyjęcie zerowego kosztu rybawiryny, gdyż jej rzeczywisty koszt jest pomijalny (0,001 zł/mg).

Ze względu na konstrukcję obowiązującego programu lekowego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi alfa oraz naturalnym alfa. Udział tych terapii we wszystkich stosowanych schematach w WZW C jest marginalny – odsetek pacjentów leczonych w 2011 roku interferonami rekombinowanymi alfa i naturalnym alfa wynosił maksymalnie 9% (uwzględnia także program dla WZW B).

Nie analizowano oddzielnie sprzedaży terapii trójlekowych (na podstawie danych dla boceprewiru i telaprewiru). (...)

Odsetek pacjentów uprzednio leczonych interferonami alfa określony został na podstawie danych z lat 2006-2011. W ciągu kilku lat realizacji programu lekowego/terapeutycznego programu zdrowotnego, odsetek ten mógł ulec zmianie (zarówno wzrosnąć jak i zmaleć). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika.

Założono, że pacjenci, u których zdiagnozowano WZW C z włóknieniem wątroby stopnia F1 rozpoczynają terapię PegIFN α . W rzeczywistości część pacjentów może oczekiwać na progresję włóknienia w celu możliwości kwalifikacji do leczenia bardziej skutecznym schematem.

Oszacowanie odsetka pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN przeprowadzono na podstawie badań zagranicznych, ze względu na brak polskich danych dotyczących tego parametru. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających terapię w ramach I linii leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględniono zatem chorych, którzy zostali zdiagnozowani we wcześniejszych latach jednak nie podjęli leczenia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. Na podstawie opublikowanych danych brak jest możliwości jednoznacznego określenia liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu pegylowanego (...). Przyjęty odsetek może być zaniżony.

Czas trwania poszczególnymi schematami leczenia określono na podstawie danych dotyczących wcześniejszej odpowiedzi i przerywania terapii wykorzystanych w analizie ekonomicznej. Brak jest bardziej wiarygodnych danych pozwalających na określenie średniego czasu leczenia w warunkach polskich.

Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów powikłań WZW C. Szacowany udział oszczędności związanych z leczeniem działań niepożądanych w wydatkach inkrementalnych to ok. 4%. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią opartą na daklataswirze, a pozostałymi schematami ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet."

Ograniczenia wg Agencji

- Pewne zastrzeżenia wzbudza sposób oszacowania populacji z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu, w którym wykorzystano dane z publikacji *Papadopoulos 2013* (3,8%). Zdaniem analityków AOTMiT dane z publikacji *Talal 2013* (17,3%), które wykorzystano w jednym z wariantów analizy wrażliwości są bardziej wiarygodne, gdyż bazują na większej liczbie pacjentów (45 690 osób w *Talal 2013* vs. 798 pacjentów w *Papadopoulos 2013*). Wynik przedstawiony w analizie wrażliwości (wariant C1) wydaje się być bliższy rzeczywistości.

- Szacując liczebność populacji z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu zasadne byłoby obliczenie skumulowanego odsetka, gdyż do terapii daklataswirem kwalifikowani mogliby zostać również pacjenci z poprzednich lat, a nie tylko z roku poprzedzającego pierwszy rok analizy. Oznacza to, że rzeczywista liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu w pierwszym roku horyzontu czasowego może być znacznie wyższa niż oszacowana w analizie głównej.

- Wykorzystane w wariancie głównym analizy wnioskodawcy ceny komparatorów (telaprewir, boceprewir, pegIFN α) zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych nie stanowią rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika, gdyż nie uwzględniają zawartych prawdopodobnie instrumentów dzielenia ryzyka. Wariant uwzględniający koszty komparatorów obliczone na podstawie danych NFZ przedstawiono analizie

wrażliwości (wariant E1). Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby uwzględnienie go w wariacie głównym analizy z jednoczesnym uwzględnieniem wyższego odsetka osób z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu.

- Szacując populację i zużyte zasoby założono, że pacjenci leczeni są najbardziej skuteczną z możliwych terapii, tj. jeśli np. kwalifikują się do dwulekowej terapii PR lub trójlekowej terapii TPR, to zastosowana będzie bardziej skuteczna (i droższa) terapia trójlekowa. Dodatkowo założono, że pacjent po niepowodzeniu terapii w kolejnej linii może być leczony jedynie schematem o wyższej skuteczności. Zgodnie z takim podejściem od drugiego roku po wprowadzeniu refundacji leku Daklinza wszyscy pacjenci będą leczeni w pierwszej linii schematem z daklataswirem (wyniki wskazujące na jego najwyższą skuteczność zestawiono w AWA w Tabeli 33 przedstawiającej kluczowe parametry modelu wnioskodawcy) i, niezależnie od skuteczności tej terapii, nie będą przystępować do kolejnej linii leczenia. Przyjęcie powyższych założeń może prowadzić do niedoszacowania wydatków płatnika w kolejnych latach, gdyż teoretycznie możliwe jest, że część pacjentów po niepowodzeniu leczenia daklataswirem zostanie skierowanych na leczenie trójlekową terapią TPR lub BPR. Interpretując wyniki analizy wpływu na budżet należy zdawać sobie sprawę z tego ograniczenia oraz związanych z tym niepewności oszacowań wydatków NFZ w kolejnych latach.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	lub 6,4 tys. osób*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Rok 1: 1 511 Rok 2: 2 076 Rok 3: 1 740 Rok 4: 1 768 Rok 5: 1 793

*Oszacowanie wnioskodawcy bazujące m.in. na danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w ramach programu lekowego

Według oszacowań przedstawionych w analizie wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących daklataswir ustabilizuje się od trzeciego roku od wprowadzenia refundacji na poziomie ok. 1,7-1,8 tys. pacjentów. Na wyniki analizy w pierwszych latach bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016 rokiem - stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

Wszystkie wyniki przedstawione zostały z perspektywy NFZ.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Koszty schematów	119 544 704	134 575 765	139 196 258	142 160 994	144 873 727
DCV	0	0	0	0	0
PegIFN + RBV	32 048 408	32 048 408	32 048 408	32 048 408	32 048 408
BOC + PegIFN + RBV	33 830 340	38 043 771	40 363 329	41 524 320	42 586 626
TVR + PegIFN + RBV	53 665 956	64 483 587	66 784 521	68 588 266	70 238 693
Koszty diagnostyki	6 085 078	6 357 394	6 443 349	6 497 784	6 547 592
ŁĄCZNIE	125 629 782	140 933 159	145 639 607	148 658 778	151 421 319

W przypadku braku refundacji wnioskowanej technologii medycznej szacowane roczne wydatki płatnika wzrosną od ok. 126 mln zł w 2016 r. do ok. 151 mln zł w roku 2020. Największy udział kosztów ma terapia schematem opartym na telaprewirze, który stosowany jest przez większą liczbę pacjentów niż schemat oparty na boceprewirze.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Wariant z uwzględnieniem RSS				
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Koszty schematów					
DCV					
PegIFN + RBV					
BOC + PegIFN + RBV					
TVR + PegIFN + RBV					
Koszty diagnostyki					
ŁĄCZNI					
Kategoria kosztów	Wariant bez uwzględnienia RSS				
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Koszty schematów					
DCV					
PegIFN + RBV					
BOC + PegIFN + RBV					
TVR + PegIFN + RBV					
Koszty diagnostyki					
ŁĄCZNI	433 508 758	472 982 506	393 162 192	399 396 494	405 100 881

Biorąc pod uwagę zaproponowany przez wnioskodawcę RSS, całkowite roczne wydatki na leczenie pacjentów z rozpatrywanej populacji chorych będą się zmniejszać od 226 mln zł w 2016 r. do 169 mln zł w 2020 r. Przy braku uwzględnienia RSS wydatki te będą się wahać w zakresie od 393-473 mln zł. Największy wpływ na wydatki płatnika ma refundacja wnioskowanej technologii, gdyż zgodnie z założeniami analizy, od drugiego roku całkowicie wypiera ona alternatywne terapie: PR, BPR i TPR.

Poniższa tabela zestawia wydatki inkrementalne NFZ z wyszczególnieniem kwoty wydanej na terapię schematem DCV+ASV dla wariantu głównego oraz wariantów analizy wrażliwości, w których wydatki te osiągną największe/najmniejsze wartości. Z uwagi na oszczędności związane z brakiem finansowania alternatywnych terapii (PR, TPR i BPR) przedstawione powyżej wydatki łączne są niższe niż wydatki ponoszone na finansowanie schematu DCV+ASV.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet – wydatki inkrementalne [zł].

Wariant analizy	Kategoria kosztów	Wariant uwzględniający RSS				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Wariant podstawowy						
	ŁĄCZNI					
Wariant minimalny (wariant A2- niższy odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii)						
	ŁĄCZNI					
Wariant maksymalny (wariant E1 – koszt komparatora na podstawie danych NFZ)						
	ŁĄCZNI					
Wariant analizy	Kategoria kosztów	Wariant bez uwzględnienia RSS				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Wariant podstawowy		367 467 101	468 894 990	389 486 319	395 688 470	401 363 439

	ŁĄCZNIE	307 878 976	332 049 346	247 522 585	250 737 716	253 679 561
Wariant minimalny (wariant A1 – wyższy odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii)						
	ŁĄCZNIE	292 777 731	315 773 018	235 396 068	238 453 700	241 251 434
Wariant maksymalny (wariant C1 – wyższy odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów)						
	ŁĄCZNIE	358 080 311	394 203 380	309 676 618	312 891 749	315 833 595

Wyniki wariantu głównego analizy wnioskodawcy wskazują, że przy uwzględnieniu RSS nastąpi wzrost wydatków NFZ o ok. 101 mln zł w pierwszym roku refundacji, a inkrementalne wydatki będą się zmniejszać w kolejnych latach do ok. 17 mln zł w 2020 r. Zgodnie z wariantem analizy wrażliwości, który generował największe koszty inkrementalne płatnika, wydatki inkrementalne NFZ będą się zmieniać od 107 mln zł w 2016 r. do 31 mln zł w 2020 r. W wariantcie tym wykorzystano ceny komparatorów zaczerpnięte z danych publikowanych przez NFZ, które przedstawiają rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika, dlatego wyniki tego wariantu wydają się być bliższe rzeczywistości niż wyniki wariantu głównego analizy.

Stosunkowo wysoki koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika w pierwszym roku refundacji (porównaniu do lat kolejnych) wynika z faktu, że w pierwszych latach od wprowadzenia refundacji do terapii daklataswirem kierowane będą również osoby które były uprzednio nieskutecznie leczone interferonem pegylovanym i rybawiryną, podczas gdy w latach kolejnych daklataswir stosowany będzie jedynie w pierwszej linii leczenia.

Dodatkowo szacowany spadek wydatków inkrementalnych w kolejnych latach wynika z przyjętego w analizie wnioskodawcy założenia, zgodnie z którym pacjenci stosujący daklataswir w pierwszej linii leczenia nie będą kwalifikowani do leczenia drugiej linii (TPR, BPR) niezależnie od efektu leczenia schematem opartym na daklataswirze. Generuje to mniejszą liczbę pacjentów w kolejnych latach refundacji i wynikające z tego mniejsze wydatki płatnika. Zastrzeżenia związane z tym założeniem zostały przedstawione w części AWA opisującej ograniczenia analizy wg Agencji.

Wariant dodatkowy wnioskodawcy

Przekazując uzupełnienia analiz w odpowiedzi na Pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu MZ, wnioskodawca dodatkowo przedłożył Aneks do analizy BIA, które przedstawione zostały zmiany wynikające z wejścia w życie z dniem 1 maja 2015 r. nowego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. Zmiany te weszły w życie po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie głównej wnioskodawcy, ale zostały przedstawione w Aneksie. W wariantcie dodatkowym wprowadzono następujące zmiany zgodnie z zapisami nowego programu lekowego

- objęcie refundacją symaprewiru, w skojarzeniu z interferonem i rybawiryną, jako terapii po niepowodzeniu terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa z rybawiryną;
- rozszerzenie populacji, u której może być stosowany boceprewir i telaprewir o osoby z włóknieniem poniżej 2 stopnia w skali Scheuer'a oraz o pacjentów, u których stwierdza się genotyp RS 12979860 IL 28 C/T oraz C/C.

Założono, że w scenariuszu istniejącym udziały każdej z trójlekowych terapii (SPR, TPR, BPR) wynoszą po 33%, a w scenariuszu nowym są w całości przejmowane przez daklataswir – dotyczy to zarówno subpopulacji pacjentów uprzednio nieleczonych jak i leczonych nieskutecznie interferonem.

Koszt monitorowania jest identyczny jak dla innych schematów (3 588 zł rocznie).

Tabela 47. Porównanie cen [zł] daklataswiru z symeprewirem

	Czas trwania terapii	Z uwzględnieniem RSS		Bez uwzględnienia RSS	
		Cena za opakowanie	Tygodniowy koszt	Cena hurtowa za opakowanie	Tygodniowy koszt
Olysio (symeprewir)	11-12 tyg.	?	?	10 330,74	10 330,74
Daklinza (daklataswir)	23-24 tyg.				

Komentarz AOTMiT: Należy mieć na uwadze, że wykorzystana w analizie cena symaprewiru nie uwzględnia RSS, który może znacznie obniżyć realny koszt terapii. Brak danych NFZ dotyczących realnych kosztów refundacji symeprewiru uniemożliwił wykorzystanie innej wartości.

Przedstawiono obliczenia w dwóch wariantach:

Wariant 1: Populacja daklataswiru z włóknieniem wątroby w stopniu włóknienia ≥ 2 (dotychczasowe założenie, zgodne z projektem programu lekowego dla Dalinzy)

Wariant 2: Populacja daklataswiru bez ograniczeń ze względu na stopień włóknienia.

Tabela 48. Wyniki dodatkowego wariantu wnioskodawcy – wydatki całkowite [mln zł]

	Kategoria kosztu	Scenariusz istniejący				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
	DCV	0	0	0	0	0
	Łącznie	266,7	229,0	229,0	229,0	229,0
	Kategoria kosztu	Scenariusz nowy - wariant 1 (pacjenci ze st. włóknienia wątroby ≥ 2)				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
z RSS						
	Łącznie					
bez RSS	DCV					
	Łącznie	455,0	450,1	450,1	450,1	450,1
	Kategoria kosztu	Scenariusz nowy - wariant 2 (brak ograniczeń ze względu na st. włóknienia wątroby)				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
z RSS						
	Łącznie					
bez RSS						
	Łącznie	535,7	552,4	552,4	552,4	552,4

Tabela 49. Wyniki dodatkowego wariantu wnioskodawcy – wydatki inkrementalne [mln zł]

	Kategoria kosztu	Wariant 1				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
z RSS						
	Łącznie					
bez RSS						
	Łącznie	188,3	221,1	221,1	221,1	221,1
	Kategoria kosztu	Wariant 2				
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
z RSS						
	Łącznie					
bez RSS						
	Łącznie	275,4	323,4	323,4	323,4	323,4

Wyniki przedstawionego przez wnioskodawcę wariantu dodatkowego analizy (wariant 1: włączanie pacjentów ze st. włóknienia wątroby $\geq F2$) wskazują [redacted] związane z refundacją leku Daklinza. W przypadku objęcia refundacją populacji szerszej niż wnioskowana w projekcie programu lekowego (wariant 2) prognozowane są [redacted]

[redacted] Należy mieć na uwadze, że dotyczy to jedynie wariantu, w którym został uwzględniony RSS leku Daklinza – bez uwzględnienia nieznanego RSS dla leku Olysio.

Porównując wyniki analizy bez RSS wykazano, że dla wariantu 2, uwzględniającego szerszą populację (wszystkie stopnie włóknienia wątroby) wydatki inkrementalne są [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ograniczeniem wariantu dodatkowego analizy jest nieuwzględnienie wszystkich zmian, jakie zostały wprowadzone od 1 maja 2015, tj. uwzględnienie wprowadzenia refundacji symeprewiru i rozszerzenie populacji pacjentów objętych programem lekowym przy jednoczesnym braku uwzględnienia zmiany ceny boceprewiru, która została obniżona z 14 105,28 zł do wartości 11 714,35 zł (cena hurtowa). Zmiana ta, powodująca obniżenie ceny boceprewiru z 0,21 zł/mg do 0,17 zł/mg wpływa na podwyższenie wydatków inkrementalnych związanych z refundacją daklataswiru. Skorygowane wyniki dla wariantu pierwszego zestawiono w poniższej tabeli:

Tabela 50. Wyniki wariantu dodatkowego skorygowane o aktualną cenę boceprewiru – wydatki inkrementalne [mln zł].

Całkowite wydatki inkrementalne	Wariant 1				
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
bez RSS	192,6	227,3	227,3	227,3	227,3

Interpretując wyniki przedstawionego w aneksie wariantu dodatkowego analizy wpływu na budżet należy zdawać sobie sprawę, że wyniki w bardzo dużym stopniu zależą od rzeczywistego RSS, jakim prawdopodobnie objęty został symeprewir. Brak możliwości ustalenia rzeczywistych kosztów refundacji symeprewiru uniemożliwia wiarygodne oszacowanie wpływu refundacji leku Daklinza na budżet NFZ.

Dodatkowo, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia ceny progowej brutto (cena hurtowa) przy której koszt stosowania daklastawiru równy jest kosztowi stosowania symeprewiru w dwóch wariantach:

- pacjenci wcześniej nieleczeni: DCV+ASV vs. symeprewir (12 tyg. 3-lekowej + 12 tyg. RBV+INF)
 - pacjenci nieskutecznie leczeni: DCV+ASV vs symeprewir. (12 tyg. 3-lekowej + 36 tyg. RBV+INF)
- przy założeniu braku różnicy w kosztach i braku uwzględnienia efektów zdrowotnych.

Tabela 51. Maksymalny poziom ceny [zł] ustalony zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji.

	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci nieskutecznie leczenie PegIFNa
z RSS	23 777,84	26 896,47
bez RSS	18 091,07	21 209,69

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie wpływu refundacji terapii opartej na daklataswirze (daklataswir [redacted]) stosowanej w leczeniu przewlekłego WZW typu C na budżet NFZ. Analizę, w której uwzględniono koszty leków (daklataswir, [redacted] telaprewir, boceprewir, interferon alfa) i koszty monitorowania przedstawiono z perspektywy NFZ w 5-letnim horyzoncie czasowym w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS. Zgodnie z założeniami analizy daklataswir całkowicie przejmie udziały alternatywnych opcji leczenia (TPR, BPR, PR).

Wyniki analizy (uwzględniające RSS) wskazują na wzrost wydatków płatnika o 101 mln zł w pierwszym roku refundacji, a w ostatnim roku horyzontu wzrost wydatków równy 17 mln zł. Wyniki wariantu maksymalnego, w którym wykorzystano ceny leków obliczone na podstawie danych NFZ, a więc uwzględniające prawdopodobny RSS alternatywnych leków, tj. [REDACTED]

[REDACTED] Założenie takie nie jest sprzeczne z obecnie obowiązującym programem leczenia przewlekłego WZW C. Z uwagi na fakt, że w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni są w pierwszej linii daklataswirem, nie generują oni kosztów w ramach kolejnej linii leczenia – niezależnie od skuteczności działania daklataswiru. Podejście takie może zaniżyć realne wydatki płatnika w kolejnych latach refundacji.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant analizy BIA, w którym uwzględniono niektóre zmiany dotyczące programu lekowego WZW C, które weszły w życie z dniem 1 maja br., tj. rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia oraz rozpoczęcie finansowania symeprewiru. Wyniki dodatkowego wariantu analizy wskazują, [REDACTED].

W ramach obliczeń własnych przeprowadzonych przez analityków AOTMiT uwzględniono ponadto cenę boceprewiru obowiązującą od maja br., która wskazuje na [REDACTED]

[REDACTED] Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że wykorzystana w obliczeniach cena symeprewiru pochodzi z obwieszczenia i nie zawiera zawartego prawdopodobnie RSS, który w znaczny sposób mógłby zmienić wyniki analizy – podwyższyć wydatki inkrementalne.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Uwagi ekspertów klinicznych do programu lekowego

Ekspert	Uwagi
Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon – KW w dziedzinie chorób zakaźnych	„Brak poza faktem, że pilnie potrzebujemy leków do terapii bez interferonowej u zakażonych innymi genotypami szczególnie z HCV G3”
[REDAKTOWANE]	„Brak uwag.”

Tabela 53. Uwagi przedstawicieli organizacji pacjenckich do programu lekowego

Ekspert	Uwagi
[REDAKTOWANE]	<p>„Treść proponowanego programu „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze” oceniam pozytywnie i popieram jego finansowanie ze środków publicznych. Jest to niewątpliwy przełom w stosunku do archaicznych i nieprzystających do medycznej rzeczywistości zapisów dotychczasowego programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.</p> <p>Program umożliwi wdrożenie terapii u chorych, u których dotychczas nie była ona możliwa z uwagi na przeciwwskazania do zastosowania interferonu, a także daje dostępność do nowoczesnej, bezpiecznej i skutecznej terapii innym grupom pacjentów.</p> <p>Ze względów epidemiologicznych korzystne byłoby jedynie rozszerzenie możliwości zastosowania takiego leczenia u chorych z włóknieniem F0-F1, które byłoby krokiem w kierunku eradykacji zakażenia w populacji polskiej.</p> <p>Wprowadzenie do procedur kwalifikacyjnych badań elastograficznych na równych zasadach z biopsją jest ważnym krokiem przybliżającym zapisy programu lekowego do obowiązujących rekomendacji. Biopsja wątroby jest zabiegiem o wiele kosztowniejszym dla płatnika. Jest bardzo bolesną i stresogenną ingerencją, z którą wiąże się kilkudniowy pobyt pacjenta w placówce medycznej.”</p>

Dodatkowo, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zapisów pkt. 1c) kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego, w tym:

- w zakresie oceny włóknienia wątroby i odniesienie się do kwestii równoważności/braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych,
- ewentualne wskazanie szczególnych grup pacjentów, u których wskazane jest wykonanie biopsji albo odstąpienie od ww. badania na korzyść nieinwazyjnego,
- oraz wskazanie, czy uzasadnionym jest pozostawienie zapisów ww. punktu w postaci niezmienionej, czy wprowadzenie innych zapisów, w tym w szczególności wskazujących na obligatoryjność wykonywania badania biopsji.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do oceny włóknienia wątroby.

Tabela 54. Zalecenia dotyczące oceny włóknienia w wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok	Rekomendacja
AASLD 2015	W celu oceny stopnia zaawansowania włóknienia wątroby przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie nieinwazyjnych testów lub przeprowadzenie biopsji wątroby.
DVA 2015	Wśród metod stosowanych w ocenie stopnia włóknienia wątroby wskazano: biopsję wątroby, rutynowe badania krwi, badanie markerów włóknienia (APRI, FIB-4, Fibrosure®), badanie liczby płytek krwi, elastografię (FibroScan®) oraz techniki obrazowania wykorzystujące pole akustyczne (ang. <i>acoustic radiation force impulse</i> , ARFI Imaging).
CASL 2015	Zalecane metody oceny stopnia włóknienia wątroby obejmują: biopsję wątroby i/lub elastografię (FibroScan®) i/lub badania biomarkerów (FibroTest®). W każdym przypadku powinien być zapewniony dostęp do co najmniej jednej nieinwazyjnej metody oceny włóknienia.


WHO 2014	W celu oceny stopnia włóknienia wątroby zaleca się przeprowadzenie badania APRI (ang. <i>aminotransferase/platelet ratio index</i>) lub FIB4 w placówkach z ograniczonymi zasobami zamiast innych nieinwazyjnych testów, takich jak: elastografia (FibroScan®) lub FibroTest®, które wymagają większych zasobów. Zastosowanie FibroScanu, który jest dokładniejszy niż APRI i FIB4, jest zalecane w warunkach, w których sprzęt jest dostępny, a koszt testu nie stanowi przeszkody. Zalecenie to zostało sporządzone przy założeniu, że biopsja wątroby nie jest możliwą opcją.
EASL 2015	Ocena stopnia zwłóknienia wątroby może być przeprowadzona początkowo przy pomocy nieinwazyjnych metod, a wykonanie biopsji wątroby zaleca się w przypadkach niejednoznacznych lub w przypadku współistnienia chorób wątroby o innej etiologii.
PGE HCV 2015	„Włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, przy pomocy elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa (SWE lub TE) lub biopsji 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. W rzadkich przypadkach przeciwwskazania zarówno do biopsji jak i elastografii wątroby pacjent powinien być kwalifikowany bez oceny włóknienia do terapii zalecanej dla chorych z włóknieniem F4”
Stanowisko RP nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r. W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"	„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.”*

*Stanowiska eksperckie przywołane w stanowisku RP przedstawiono w rozdz. 7 raportu AOTMiT-OT-4351-8/2015

Należy zauważyć, że zapis punktu 1c) programu lekowego jest podobny do zapisu w wytycznych PGE HCV 2015, aczkolwiek w projekcie programu dodatkowo wskazano, że wykonanie badania nieinwazyjnego lub biopsji „nie dotyczy pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV”.

W tabeli 55. przedstawiono stanowiska eksperckie dotyczące zasadności zapisów punktu 1c) kryteriów kwalifikacji ujętych w projekcie programu lekowego.

Tabela 56. Uwagi ekspertów do zapisów punktu 1c Kryteriów kwalifikacji przedmiotowego programu lekowego

Ekspert	Uwagi
Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon – KW w dziedzinie chorób zakaźnych	„Zgadzam się całkowicie z tym zapisem. W przypadkach jednoznacznych wykonywanie biopsji nie ma sensu, gdyż są dostępne nieinwazyjne metody oceniające sztywność/włóknienie tkanki wątrobowej (dotyczy to szczególnie metod elastograficznych przede wszystkim technika Fibroscan, ewentualnie metod polegających na analizie kompilacji parametrów w surowicy krwi - Fibrotest - i w tych sytuacjach biopsja jest niepotrzebna i niepraktykowana w większości krajów. W tych sytuacjach metody nieinwazyjne są równoznaczne z biopsją (zresztą są tańsze i przyspieszają proces diagnostyczny) . Przy jakichkolwiek wątpliwościach oczywiście należy patologię wątroby zweryfikować histologicznie, czyli konieczność biopsji dotyczy ok. 10-15% przypadków. Biopsja nie może być w obecnych czasach obligatoryjna w zakażeniu HCV czy HBV i niezależnie od celowości lub braku celowości jej wykonywania jest też często technicznie niemożliwa do wykonania np. naczylniki wątroby, zaburzenia krzepnięcia, brak możliwości współpracy z pacjentem, świadkowie Jehowy etc.”
	„Żyjemy w czasach, w których możemy zrezygnować z powszechnego stosowania inwazyjnej metody diagnostycznej jaką jest biopsja wątroby na rzecz badań elastograficznych wątroby, które są bezpieczniejsze, tańsze i równie przydatne diagnostycznie. Fibroscan jest badaniem zatwierdzonym przez FDA i instytucje europejskie. Nie można sądzić, iż biopsja wątroby dostarcza wyników bardziej trafnych niż badanie elastograficzne, co głoszą niektórzy nasi eksperci, gdyż obie te metody w przypadkach mniej zaawansowanych niż marskość mogą być obarczone błędem. Jeśli

Ekspert	Uwagi
	fibroskan jest powszechnie akceptowaną metodą diagnostyczną, to Polska nie może być zaściankiem. Oczywiście to co piszę nie dotyczy np. przypadków niejasnych etiologicznie, gdzie badanie patomorfologiczne ma znaczenie rozstrzygające. Uważam, że należy pozostawić zapis o równoznaczności obu tych badań a wybór pozostawić hepatologom.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

W tabeli 57. przedstawiono uwagi analityka Agencji do zapisów projektu programu lekowego.

Tabela 58. Uwagi analityka Agencji do zapisów projektu programu lekowego

Projekt programu lekowego dla daklataswiru (DCV)	Uwagi analityka Agencji
Zapis dotyczący schematu dawkowania leków w programie	
„Daklataswir jest stosowany z innym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV, stosowanym w zakażeniach genotypem 1b, w schematach zgodnych z opisanymi w charakterystyce produktu lub EPAR”	
„Daklataswir nie może być stosowany (...) z lekami, które w swoich charakterystykach nie posiadają opisu z daklataswirem”	
„Daklataswir nie może być stosowany przez okres dłuższy niż 24 tygodnie.”	
Zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji	
„Stwierdzone włóknienie wątroby odpowiadające zaawansowanemu co najmniej F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4)”	W projekcie programu lekowego wskazano, że ocenę włóknienia wątroby należy przeprowadzić w skali 5-stopniowej: F0-F4, co wskazuje na skalę METAVIR. W obecnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C ocenę włóknienia wątroby przeprowadza się w oparciu o skalę Sheuera. W skali METAVIR stopień F4 określa marskość wątroby. W skali Sheuera 4 punkty określają rozsiane włóknienie lub marskość.
Zapis dotyczący kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do programu	
„inne przeciwwskazania do stosowania daklataswiru lub innego doustnego leku przeciwwirusowego o aktywności anty HCV wymienione w charakterystyce produktu”	
Zapis dotyczący kryteriów wyłączenia z programu	
„działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia (...) zgodnie z charakterystykami lub z ich odpowiednikami dla stosowanych produktów leczniczych”	jw.
„nieskuteczność terapii określoną – dla danego schematu leczenia – w odpowiedniej charakterystyce”	Zapis ogólny. W aktualnie obowiązującym programie lekowym dla WZW typu C kryteria wyłączenia z programu są określone bardziej precyzyjnie.
Zapis dotyczący badań przy kwalifikacji do leczenia skojarzonego z daklataswirem z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego WZW typu C	
„oznaczanie przeciwciał anty-HIV” „oznaczanie antygenu HBs”	W ChPL produktu leczniczego Daklinza wskazano jedynie, że przy równoczesnym zakażeniu HCV i HIV oraz HCV i HBV „nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu Daklinza”. W kryteriach wyłączenia nie wymieniono współzakażenia HCV i HIV oraz HCV i HBV. Zatem w projekcie programu lekowego nie określono dokładnie czy w momencie koinfekcji HCV z HIV lub z HBV pacjenci mogą być objęci programem lekowym.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi oszacowanych w BIA wnioskodawcy dodatkowych kosztów wynikających z objęcia refundacją schematu leczenia opartego na daklataswirze w ramach zaproponowanego programu lekowego. Zaproponowane rozwiązanie polega na wprowadzeniu odpowiedników leków dostępnych w programach lekowych, których ochrona patentowa wygasła lub wygaśnie w najbliższym czasie. Lekami tymi są: rytuksymab, trastuzumab, pemetreksed, etanercept, aripiprazol oraz budesonid w skojarzeniu z formoterolem.

W prognozach wartości refundacji preparatów dostępnych na wykazie otwartym wykorzystane zostały dane z obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami. Założono, że cena hurtowa poszczególnych odpowiedników będzie o 25% niższa, a limit refundacyjny dla rozszerzonych przez dołączenie odpowiedników w grupach ustalony będzie w oparciu o nowo wprowadzony lek. Przyjęto, że miesięczne zużycie poszczególnych leków w przyszłości będzie równe średniemu zużyciu z 12 miesięcy, dla których dostępne były dane sprzedażowe NFZ, tj. grudzień 2013-listopad 2014.

Szczegółowe dane dotyczące wygenerowanych oszczędności w poszczególnych latach przedstawiono w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy na str. 16. Poniższa tabela przedstawia łączne oszczędności w latach 2016-2020.

Tabela 59. Oszczędności związane z wprowadzeniem odpowiedników poszczególnych leków.

Substancja czynna	Oszczędności w latach 2016-2010
Rytuksymab	64,3 mln zł
Trastuzumab	181,5 mln zł
Pemetreksed	28,3 mln zł
Etanercept	78,6 mln zł
Aripiprazol	204,5 mln zł
Grupa 199.3 (Budesonid + Formoterol , Flutykazon + Salmeterol)	94,3 mln zł
Łączne oszczędności	651,5 mln zł

Zestawienie oszczędności wygenerowanych poprzez wprowadzenie mechanizmów opisanych w analizie wrażliwości z wydatkami inkrementalnymi NFZ opisanymi w analizie wpływu na budżet przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Zestawienie oszczędności z analizy racjonalizacyjnej z wydatkami analizy wpływu na budżet.

Rok	2016	2016	2018	2019	2020	Razem
Wydatki inkrementalne wg BIA [mln zł]						
Oszczędności wg AR [mln zł]	120,9	126,5	130,7	134,7	138,7	651,5
Bilans (oszczędności – wydatki) [mln zł]						

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje wygenerowanie sumarycznych oszczędności [redacted]. Należy mieć na uwadze, że rozwiązania analizy racjonalizacyjnej generują oszczędności wystarczające na pokrycie dodatkowych wydatków związanych finansowaniem ze środków daklataswiru jedynie dla wariantu analizy na budżet uwzględniającego RSS. W przypadku braku RSS rozwiązania przedstawione w analizie wnioskodawcy nie będą wystarczające, tzn. obliczone w AR oszczędności będą niższe niż wydatki inkrementalne płatnika. Uwaga ta została przekazana wnioskodawcy w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wyraził zdanie, że wariant bez RSS jest wariantem wyłącznie teoretycznym, a rzeczywiste wydatki zostały przedstawione w wariantcie uwzględniającym RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 61. Rekomendacje kliniczne

Populacja			Rekomendowane interwencje										
Genotyp HCV	Wcześniejsza terapia	Stan wątroby	LDV+S OF	LDV+SOF+ RBV	OMB+PTV-R+DSV	SOF+SMV	SOF+RBV	SOF+PR	SMV+PR	BOC+PR	TVR+PR	DCV+SOF	DCV+ASV
AASLD 2015 (Stany Zjednoczone)													
1b	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+	+							
		Z marskością	+		+ RBV	+							
	Bezskutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+							
		Z wyrównaną marskością	+	+	+ RBV	+ +/-RBV							
DVA 2015 (Stany Zjednoczone)													
1	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+/-RBV								
		Z marskością	+	+ ¹	+/-RBV								
	Bezskutecznie leczeni PR	Bez marskości	+		+/-RBV								
		Z marskością	+	+ ¹	+ RBV								
CASL 2015 (Kanada)													
1b	Nieleczeni wcześniej	Bez marskości	+		+	+		+	+				
		Z marskością	+		+ RBV	+		+	+				
	Bezskutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+		+	+				
		Z marskością		+	+ RBV	+		+	+				
WHO 2014													
1	bd	bd					+	+	+ ^{1b}	+	+		
EASL 2015 (Europa)													
1b	Nieleczeni wcześniej i bezskutecznie leczeni PR+/-PI	Bez marskości	+		+	+		+	+			+	
		Z wyrównaną marskością	+		+	+		+	+			+	
PGE HCV 2015 (Polska)													
1	bd	F0-F2	+		+ ^{1b}			+	+	+ ²	+ ²	+	+ ³
	bd	F3-F4*	+ ^{A; B+C}		+ ^{1b A; B+C}	+/-RBV	+					+ ^B +/-RBV; C	+ ³
1b	z p/wskazaniami lub nietolerancją interferonu		+		+	+/-RBV	+					+/-RBV	+ ³

1 – niezatwierdzone przez FDA; 2 – nieleczeni lub z nawrotem zakażenia po nieskutecznej terapii PegIFNα+RBV; 3 – po dopuszczeniu ASV do obrotu w Polsce; A – z włóknieniem wątroby F3; B – z włóknieniem wątroby F4; C – z wyrównaną funkcją wątroby; B+C – z włóknieniem wątroby F4 i z wyrównaną funkcją wątroby; 1b – os. wyłącznie z genotypem HCV 1b; +/- RBV – dodanie rybawiryny do rozważenia; +RBV – w skojarzeniu z rybawiryną

* Marskość wątroby stanowi włóknienie na poziomie F4 w skali Metavir. <http://gastrologia.mp.pl/lista/show.html?id=82598>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne NCPE 2015 r. (Irlandia), IQWIG z 2015 r. (Niemcy), SMC z 2014 r. (Szkocja) oraz HAS z 2014 r. (Francja) odnoszące się do finansowania leku Daklinza (daklataswir). Rekomendacja refundacyjna NICE z 2015 r. (Wielka Brytania) dotycząca daklataswiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi jest w trakcie opracowywania. Oczekiwany termin publikacji to sierpień 2015 r. (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag487/documents/hepatitis-c-chronicdaclatasvir-id766-draft-scope-for-consultation-prereferral-june-20142>). Rekomendacja refundacyjna CADTH z 2015 r. (Kanada) dotycząca daklataswiru jest również w trakcie opracowywania (<https://www.cadth.ca/daclatasvir>)

Jedynie w rekomendacji australijskiej odniesiono się do schematu

██████████ w leczeniu przewlekłego WZW C z genotypem 1b wirusa. PBAC natomiast rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sofosbuwiru i ledispawiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru.

NCPE przeprowadziło ocenę kosztów-efektywności dla schematu DCV+SOF u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych z genotypem 1, 3 i 4 wirusa oraz dla schematu DCV+PR u chorych z genotypem 4 wirusa. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy populację stanowili chorzy z genotypem 1, 3 i 4 wirusa nieleczeni i leczeni wcześniej. W pierwotnym wniosku populację stanowiły osoby z F3 i F4 (z marskością i bez marskości). NCPE zwróciło się z prośbą o analizę również subpopulacji z łagodnym włóknieniem wątroby (F0-F2).

W raporcie IQWIG nie dowiedziono dodatkowej korzyści związanej z terapią daklataswirem u chorych zakażonych HCV GT1. W rekomendacji SMC zaleca się stosowanie schematu DCV+SOF przez 12 tyg. u pacjentów zakażonych HCV GT1 bez marskości, a u pacjentów zakażonych HCV GT1 i z wyrównaną marskością – przez 24 tyg. Rekomendacja HAS opowiadała się za finansowaniem daklataswiru na poziomie 65%. Zalecany schemat stanowiła terapia DCV+SOF, ale wskazano, że w momencie wprowadzenia nowych leków daklataswir zostanie oceniony ponownie.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2015 (Australia)	██████████	██████████
PBAC 2015 (Australia)	Wniosek dla daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu pWZW C.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ledispawiru/sofosbuwiru oraz sofosbuwiru oraz daklataswiru w leczeniu pWZW C.</p> <p>PBAC ocenia, że jeden cykl leczenia daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem jest równie skuteczny jak terapia ledispawirem/sofosbuwirem u pacjentów z genotypem 1 wirusa.</p> <p>PBAC podkreślił, że nowe metody leczenia HCV są wysoce skuteczne i refundacja tych leków zapewni opcje terapeutyczne dla chorych z genotypami 1-6 HCV.</p> <p>PBAC stwierdził, że leczenie nie jest opłacalne po cenie zaproponowanej przez wnioskodawcę.</p> <p>PBAC określił liczbę pacjentów z WZW C w Australii na poziomie ok. 230 000 osób. Szacowana liczba pacjentów objętych bezinterferonową terapią w najbliższych latach to ok. 62 000 osób. Objęcie leczeniem takiej liczby pacjentów uwzględniając cenę podaną przez wnioskodawcę powoduje przekroczenie o 3 miliardy dolarów proponowanego wpływu na budżet w ciągu 5 lat.</p> <p>PBAC zaleca Ministrowi Zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udostępnienie wszystkich bezinterferonowych terapii doustnych w leczeniu WZW C na

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>liście PBS ze względu na duże zapotrzebowanie kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia będzie kosztowo-efektywna na poziomie 15 000\$/QALY oraz nie ma podstaw, aby jakkolwiek opcja terapeutyczna była droższa • koszt utraconych korzyści dla systemu zdrowia jest wysoki. Z tego względu koszt terapii powinien być ustalony niezależnie od czasu trwania oraz należy ustalić inną politykę cenową. • obecne metody leczenia WZW C takie jak schemat peginterferonu z rybawiryną bez/w skojarzeniu z telaprewirem, boceprewirem lub symeprewirem nie są już kosztowo-efektywne w cenach obecnie podanych na PBS. <p>http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/2015-03-positive-recommendations.pdf</p>
NCPE 2015 (Irlandia)	Ocena koszt-efektywności daklataswiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w leczeniu WZW C	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Zalecenia:</u> NCPE rekomenduje refundację leku Daklinza (daklataswir) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi w niektórych subpopulacjach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieleczonych wcześniej i z marskością wątroby schemat DCV+SOF jest kosztowo-efektywny w porównaniu do schematu SMV+PR przy progu opłacalności wynoszącym 45 000£/QALY, ale nie uzyskano kosztu-efektywności w porównaniu do SOF+PR, SOF+LDV i SMV+SOF. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, wcześniej bezskutecznie leczonych i z marskością wątroby schemat DCV+SOF w porównaniu do SOF+LDV lub SMV+SOF nie jest kosztowo-efektywny. Schemat DCV+SOF może być kosztowo efektywny w niektórych grupach pacjentów z genotypem 1 wirusa, bez marskości wątroby.</p> <p>http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/09/Daclatasvir-Daklinza-summary.pdf</p>
G-BA/IQWiG 2015 (Niemcy)	Ocena korzyści związanych z terapią daklataswirem u chorych na WZW C	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów nieleczonych wcześniej, bez marskości wątroby, z genotypem 1 wykazano niski poziom dodatkowej korzyści dla terapii z daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem względem schematu PR z boceprewirem lub telaprewirem. • U pacjentów nieleczonych wcześniej, z wyrównaną marskością wątroby, z genotypem 1 nie wykazano dodatkowej korzyści dla terapii z daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (i/bez rybawiryny) względem schematu PR. • U pacjentów bezskutecznie leczonych, z genotypem 1 nie wykazano dodatkowej korzyści dla terapii z daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (i/bez rybawiryny) względem schematu PR oraz schematu PR z boceprewirem lub telaprewirem. <p>https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2184/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_BAnz.pdf</p>
SMC 2014 rok (Szkocja)	Objęcie refundacją leku Daklinza w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje stosowanie leku Daklinza (daklatasvir) w połączeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów, z ograniczeniem do pacjentów ze znacznym włóknieniem wątroby (w skali Metavir: F3-F4) lub z wyrównaną marskością wątroby.</p> <p>Dawkowanie: U pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, bez marskości zaleca się schemat DCV+SOF przez 12 tyg, a w przypadku wyrównanej marskości – DCV+SOF przez 24 tyg. (do rozważenia dodanie RBV w przypadku zaawansowanej choroby wątroby lub z innymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi np. po wcześniejszym leczeniu)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu fazy II 89% do 99% pacjentów z HCV o genotypie 1 i 3 leczonych daklataswirem w różnych schematach leczenia bez użycia peginterferonu osiągnęło trwałą odpowiedź wirusologiczną w 12 tygodniu (SVR12).</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Udated_30.10.14_for_website.pdf</p>
HAS 2014 rok (Francja)	Objęcie refundacją leku Daklinza w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych w skojarzeniu z lekami zalecanymi według ChPL	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Zalecenia:</u> Komisja opowiada się za umieszczeniem leku Daklinza (daklataswir) w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu WZW C na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Zaproponowano poziom refundacji 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Daklinza (daclatasvir) jest jedną z nowych cząsteczek, która w połączeniu z sofosbuwirem może być opcją terapeutyczną dla większości pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, z/bez pozawątrobowych manifestacji. W najbliższym czasie spodziewane jest wprowadzenie nowych leków i nowych strategii leczniczych. Dlatego Komisja chce ponownie ocenić lek w przyszłości.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	Daklinza	Zaleca się nowe opcje terapeutyczne pacjentom z chorobą wątroby o stopniu zwłóknienia F3 lub F4 oraz niektórym pacjentom niezależnie od stopnia zwłóknienia tj. oczekujących na przeszczep wątroby, z koinfekcją HIV oraz pacjentom z pozawątrobowymi manifestacjami. Pacjenci ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F2 również mogą być objęci leczeniem w krótkim okresie czasu. Pacjenci ze zwłóknieniem na poziomie F0 lub F1 mogą być objęci leczeniem w późniejszym czasie w zależności od rozwoju choroby. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf

Rekomendacja refundacyjna NICE z 2015 r. dotycząca daklataswiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi jest w trakcie opracowywania. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag487/documents/hepatitis-c-chronicdaclatasvir-id766-draft-scope-for-consultation-prereferral-june-2014>

Rekomendacja refundacyjna CADTH z 2015 r. dotycząca daklataswiru jest w trakcie opracowywania. <https://www.cadth.ca/daclatasvir>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 63. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Daklinza (daklataswir) we wnioskowanym skojarzeniu w leczeniu przewlekłego WZW typu C – podsumowanie

Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne					
Polska	PGE HCV 2015		+		
Rekomendacje refundacyjne					
Australia	PBAC 2015			+	

Większość rekomendacji dla daklataswiru odnosi się do skojarzenia z sofosbuwirem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 64. Warunki finansowania leku Daklinza ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	100%	dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 oraz 3	nie
Estonia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	TAK	100%	brak ograniczeń, lek refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań ze specjalnego funduszu. Leki HCV są dystrybuowane do pacjentów bezpłatnie, na podstawie ustawodawstwa krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.	nie
Francja	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Grecja	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	TAK	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV: - genotyp 1: Daklinza + sofosbuwir (12/24 tyg.) - genotyp 3: Daklinza + sofosbuwir (12 tyg.) - genotyp 4: Daklinza + peginterferon alfa + rybawiryna (24/48 tyg.)	nie
Holandia	TAK	100%	dorośli pacjenci z pWZW C z włóknieniem wątroby w stopniu F0-F4: - genotyp 1: pacjenci uprzednio nieleczeni oraz pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia telaprewirem lub boceprewirem - genotyp 3, - genotyp 4	nie
Irlandia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	TAK	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Łotwa	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	refundacja przed oceną AMNOG na podstawie ustawy z dnia 22 grudnia 2010 r. o reformie rynku leków. Brak ograniczeń - Daklinza jest wskazana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.	nie
Norwegia	TAK	100%	tymczasowa refundacja (na podstawie wniosków o indywidualne leczenie pacjentów) u pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu F2-F4, udokumentowanym przy pomocy biopsji lub elastografii (METAVIR \geq F2 lub Fibroscan > 7 kPa) - do czasu ostatecznej decyzji MZ. Refundacja oczekiwana w kwietniu 2015 r.	nie
Portugalia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	TAK	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV: - genotyp 1 oraz 4: pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia telaprewirem lub boceprewirem - genotyp 3: pacjenci uprzednio nieleczeni oraz nieskutecznie leczeni z włóknieniem \geq F3.	nie
Węgry	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	100%	dorośli pacjenci z pWZW C z zaawansowaną chorobą wątroby (F3-F4 wg skali METAVIR) lub wyrównaną marskością wątroby.	nie
Włochy	NIE	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Daklinza jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) i wydawany jest bezpłatnie. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich

Tabela 65. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Daklinza (daklataswir) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze”

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. med. Krzysztof Simon – KW w dziedzinie chorób zakaźnych</p>	<p>„1. Niezależnie od zarejestrowanego leku [oczywiście dotyczy to też dakliny (daklatasviru), czy schematu terapeutycznego złożonego z kilku leków o bezpośrednim działaniu p/wirusowym-DAA np. Harvoni czy 3DAbbVie] każda wysoce skuteczna terapia p/HCV w schemacie bezinterferonowym i to niezależnie od genotypu powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>2. Ocenia się, że zgodnie z aktualnym programem NFZ leczenia zakażeń HCV jedynie ok. 25-74% zakażonych kwalifikuje się do leczenia kombinacją lekową opartą o PEGIFalfa/RBV (wpływa na to głównie stopień zaawansowania choroby, schorzenia współtowarzyszące będące p/wskazaniem do schematów opartych na o IFN alfa lub nietolerancja leczenia, czyli ponad połowa wymaga terapii bezinterferonowej;</p> <p>3. Jeszcze mniej pacjentów kwalifikuje się do leczenia terapią/reterapią opartą o PEGIFNalfa/RBV/DAA I generacji (boceprewir czy telaprewir). Jednak nowe możliwości terapeutyczne uruchomione programem NFZ od 1 maja uwzględniają już lepiej tolerowany i skuteczniejszy simeprewir (Olysio)</p> <p>4. Skuteczność terapii bezinterferonowych „I-free” u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością pozapalną wątroby związaną z HCV GT1 lub z koinfekcją HCV/HIV: nieleczonych ; z niepowodzeniem terapeutycznym (a) na terapii PEGIFNalfa/RBV, (b) na terapii kombinowanej PEG/RBV/DAA (c) na terapii kombinacją (terapia ratunkowa) wg opublikowanych danych przedstawia się następująco (kombinacje zalecane przez gremia eksperckie):</p> <p>a. daklataswir plus simeprewir (terapia 12 tyg. lub u pacjentów z włóknieniem>F3 lub marskością wątroby-24 tyg. z lub bez ribawiryny sięgają 100% u nieleczonych i 98% u uprzednio leczonych (Sulkowski M et al. NEM 2014; 370: 211-21)</p> <p>b. daklataswir plus asunaprewir ok. 95%-Manns M et al. Lancet 2014; 384: 1597-1605; Lok AS et al. J Hepatol 2014; 60: 490-499</p> <p>5. skuteczność terapii I-free z udziałem Dakliny cechuje dobra tolerancja leczenia (głównie męczyliwość) i brak</p>	<p>„1. Brak przyczyn, które by uzasadniały odmowę finansowania ze środków publicznych leczenia skojarzonego u pacjentów przewlekle zakażonych HCV genotyp 1b schematem bezinterferonowym: z przewlekłym zapaleniem wątroby, manifestacjami pozawątrobowymi, marskością wątroby związaną z HCV i pierwotnym rakiem wątroby (HCC) związanym z HCV u których leczenie schematami opartymi o IFNalfa (w praktyce PEGIFNalda) plus RBV plus DAA jest przeciwwskazane, nieskuteczne lub w trakcie terapii pojawiły się istotne objawy niepożądane zmuszające do przerwania leczenia.</p> <p>2. Niemniej Daklinza (daklatasvir) będący inhibitorem NS5A nie nadaje się do samodzielnego stosowania i wymaga podawania w kombinacji lekowej z innymi DAA o działaniu antyHCV, ale nie będącymi inhibitorami NS5A:</p> <p>a. takie leki też muszą być zarejestrowane i i finansowane (jeden już jest symperwir (Olysio)</p> <p>b. lub firma (BMS) musi dołączyć w ofercie asunaprewir (zarejestrowany w niektórych krajach Azji), aby taka terapia bezinterferonowa była skuteczna”</p>	<p>„Bezwzględnie konieczna”</p>



	istotnych objawów niepożądanych.”		
	„Daklataswir jest lekiem przewidzianym do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C w ramach schematu bezinterferonowego. Stanowi to jego podstawowy walor, gdyż może być stosowany zarówno u chorych nieleczonych (zwłaszcza w grupie przeciwwskazań do terapii IFN), a też u chorych, którzy leczeni byli nieskutecznie terapią standardową (PegIFN+RBV). Na uwagę zasługuje wysoka skuteczność leku, który łączymy w kombinacji z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym. W zasadzie nie potrafię sformułować argumentów przeciwko proponowanej terapii.”	„Nie dotyczy.”	„Nie ma wątpliwości, iż wnioskowana terapia powinna być finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ.”

Tabela 66. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej w sprawie finansowania produktu leczniczego Daklinza (daklataswir) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze”

Organizacja pacjencka	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Rejestracja leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które można łączyć w schematy niezawierające interferonu zapewniła możliwość terapii zakażenia HCV o niezmiernie wysokiej skuteczności, dobrym profilu bezpieczeństwa oraz krótkim czasie trwania. Leczenie oparte na interferonie cechowała duża uciążliwość dla chorego: znaczna ilość zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych), konieczność podawania leków w formie iniekcji, a także znacznie niższa skuteczność, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby. Działania niepożądane terapii opartych na interferonie sprawiły, iż chory niejednokrotnie zmuszony był ograniczać pracę zawodową bądź rezygnować z pracy na czas leczenia, a młodzi ludzie zmuszeni byli przerywać naukę. Zdarzało się, iż osoby leczone interferonem nie wytrzymały uciążliwości tej terapii i rezygnowały z leczenia. Istotnym jest to, iż jednym ze skutków ubocznych stosowania interferonu należy obniżenie nastroju, drażliwość, a nawet depresja. Terapia bezinterferonowa z zastosowaniem daklataswiru z innymi lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u chorych zakażonych genotypem 1b charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz niewielką ilością zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę uciążliwość terapii interferonowych terapia ta jest przełomem w leczeniu osób chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Skuteczność leczenia jest równie wysoka u osób z niewielkim jak i z	„Ponieważ nowoczesne terapie bezinterferonowe stanowią istotny przełom w leczeniu zakażenia HCV i posiadają przewagę w każdym aspekcie nad dotychczasowymi schematami terapeutycznymi, nie znajdują powodów, dla których technologia ta nie miałaby być finansowana ze środków publicznych.”	„Terapia daklataswirem w skojarzeniu z innymi lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym jako terapia bezinterferonowa jest długo wyczekiwaną technologią dającą szansę na wyleczenie dużej grupie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu lub z nietolerancją interferonu, dla których nie ma obecnie ŻADNYCH możliwości leczenia przeciwwirusowego. Wielu z tych chorych ma zaawansowaną chorobę wątroby, a zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej bez interferonu mogłoby uratować ich zdrowie, a nawet życie. Wielu chorych mogłoby w ten sposób uniknąć niezmiernie kosztownej transplantacji wątroby. Terapie bezinterferonowe powinny docelowo całkowicie zastąpić leczenie oparte na interferonie, jako mniej skuteczne i cechujące się znaczną ilością działań niepożądanych. Należałoby jednakże umożliwić zastosowanie tej technologii u chorych z przewlekłym WZW typu C niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia, aby dążyć do eradykacji zakażenia w populacji polskiej. Reprezentując środowiska pacjentów z zadowoleniem przyjmuję korzystną zmianę w kryteriach kwalifikacji polegającą na dopuszczeniu elastografii do oceny stopnia uszkodzenia wątroby. Jest to krok zbliżający program lekowy do

<p>bardzo zaawansowanym włóknieniem wątroby, u chorych uprzednio nieleczonych jak i u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia opartego na interferonie.</p> <p>Technologia ta daje długo oczekiwaną możliwość leczenia chorych z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy przez wiele lat pozostawali bez żadnej opcji terapeutycznej. Wśród osób tych jest sporo przypadków pacjentów, u których wirus HCV zdążył wyrządzić wiele szkody w organizmie. W najgorszej sytuacji są chorzy zakażeni w dzieciństwie. Zazwyczaj miało to miejsce w placówkach służby zdrowia. Obecnie mają po 20 lat i cierpią na marskość wątroby a wirus HCV w czasie nieudanych prób leczenia uległ mutacji.</p> <p>Wg opinii ekspertów w Polsce za 84% przypadków zakażeń wirusem HCV odpowiadają placówki służby zdrowia. Daklataswir reprezentuje grupę leków, które dotychczas nie były dostępne w Polsce (inhibitor NS5A). Wprowadzenie tego leku do programu lekowego dałoby możliwość leczenia chorych, u których terapia z inhibitorami proteazy była nieskuteczna.”</p>		<p>rekomendacji ekspertów i towarzystw naukowych.”</p>
--	--	--

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2015 r., znak PLA.4600.161.2015.2.RS dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.

Wg zapisów ChPL „Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.”

Kryteria włączenia do programu w następujący sposób definiują populację docelową:

1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby wywołane genotypem 1b HCV i spełniający poniższe kryteria:

1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,

2) obecność przeciwciał anty HCV

3) stwierdzone włóknienie wątroby dopowiadające zaawansowaniu co najmniej F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4) ocenione przy pomocy elastografii wątroby lub biopsji wątroby – nie dotyczy pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego, rozbieżności lub niejednoznacznych wyników wskazane jest wykonanie biopsji wątroby, której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające.

2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji:

Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV stosuje się u pacjentów:

- a) uprzednio nieleczonych,
- b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
- c) z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

Wg informacji przekazanych przez wnioskodawcę zapisy przedstawione w tej części projektu programu lekowego „Dawkowanie i sposób podawania” wskazują [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

W przewlekłym zakażeniu HCV przebieg naturalny i rokowanie zależy m.in. od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym lub do grupy niereagującej na leczenie

Alternatywne technologie medyczne

W obecnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” wśród schematów finansowanych ze środków publicznych są **boceprewir, telaprewir oraz symeprewir w skojarzeniu z PR** u osób z genotypem 1. Boceprewir lub telaprewir w skojarzeniu z PR jest rekomendowany jedynie przez WHO oraz PGE HCV, natomiast symeprewir w skojarzeniu z PR jest wymieniany w wytycznych WHO, PGE HCV, CASL i EASL.

We wszystkich wytycznych zaleca się schematy: ledispawir w skojarzeniu z sofosbuwirem (LDV+SOF) oraz ombitaswir+parytaprewir+rytonawir (OMB/PTV-R) w skojarzeniu z dazabuwirem (DSV). Schemat OMB/PTV-R+DSV był już oceniany przez Agencję, ale do tej pory nie był finansowany ze środków publicznych. Schemat LDV+SOF jest obecnie oceniany przez Agencję.

Komparatory wybrane przez wnioskodawcę:

- a) pacjenci uprzednio nieleczeni: , BOC + PR, TVR + PR, PR
- b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną: BOC + PR, TVR + PR
- c) z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu: terapia objawowa

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 25 pierwotnych badań klinicznych, w tym:

- 6 badań dotyczących [REDAKTOWANE] skojarzenia z asunaprevirem (ASV): Chayama 2014, HALLMARK-DUAL, Kumada 2014, Lok 2012a, Lok 2014a, Suzuki 2013. Z czego jedynym badaniem randomizowanym dla porównania z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę było badanie Chayama 2014, porównujące DCV + ASV vs TVR + PR, a randomizacja dotyczy tylko pacjentów uprzednio nieleczonych (dla populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem jest to badanie jednoramienne). Badanie Chayama dostępne jest w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych i plakatu konferencyjnego;
- 1 badanie dotyczące [REDAKTOWANE] **skojarzenia** z sofosbuwirem (DAC + SOF): Sułkowski 2014;

W japońskim badaniu Chayama 2014 w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b, u pacjentów leczonych schematem DCV + ASV w porównaniu do pacjentów leczonych schematem TVR+PR wykazano, że terapia DCV jest nie gorsza niż terapia TVR + PR. Wykazane różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR12 na korzyść schematu DCV + ASC (dla stopnia zwłóknienia wątroby F0-F4: 89% vs 62%, dla stopnia zwłóknienia wątroby ≥F2: 92% vs 51%) należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, że dla oceny skuteczności badane było zaprojektowane jako non-inferiority.

U pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR (częściowa odpowiedź, brak odpowiedzi oraz nawrót choroby łącznie) z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na wyższy odsetek pacjentów z SVR przyjmujących terapię DCV + ASV (82%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat BOC + PR (65%) lub TVR + PR (69%).

Również u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b zaobserwowano wysoki odsetek pacjentów z SVR (84%).

Bezpieczeństwo stosowania

W japońskim badaniu Chayama 2014 w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b, u pacjentów leczonych schematem DCV+ASV w porównaniu do pacjentów leczonych schematem TVR+PR zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia anemii, bólu głowy, gorączki, nudności, obniżonego apetytu, wymiotów, wysypki, złego samopoczucia, zwiększonego stężenia kw. moczowego we krwi, natomiast wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zwiększonego stężenia AST, zwiększonego stężenia ALT. Różnica w ryzyku wystąpienia zmęczenia nie osiągnęła istotności statystycznej.

W przypadku nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3 i 4 zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zmniejszenia poziomu hemoglobiny <9,0 g/dl, całkowitej liczby limfocytów <500/mm³, liczby neutrofilii <750/mm³.

U pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV (84%) w porównaniu do terapii TVR + PR (97%) i BOC + PR (99%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów przyjmujących schemat leczenia DCV + ASV i pacjentów TVR + PR (5%), niższego u pacjentów ze schematem BOC + PR (10%).

U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b, odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii DCV + ASV wynosił 87%, odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych 7%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniające RSS wskazują na opłacalność stosowania

W przypadku nieuwzględnienia RSS oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo względem każdego z komparatorów za wyjątkiem leczenia objawowego pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją interferonu (ICUR ok. 70-72 tys. zł/QALY). Przy uwzględnieniu RSS wszystkie warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują na

Zdaniem analityków AOTMiT największym ograniczeniem analizy jest niepewność wykorzystanych w niej wyników zdrowotnych, zwłaszcza brak RCT dla porównania z TPR w populacji pacjentów uprzednio leczonych interferonem, BPR i PR w obu populacjach (pacjentów uprzednio nieleczonych oraz uprzednio nieskutecznie leczonych interferonem) oraz porównania z leczeniem objawowym.

Nie zidentyfikowano innych poważnych ograniczeń analizy. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające aktualną cenę boceprewiru (która uległa zmianie po dacie złożenia wniosku) wskazujące, że dla pacjentów uprzednio nieleczonych terapia z wykorzystaniem. Zmiana ta nie wpłynęła na wnioski płynące z analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie wpływu refundacji terapii opartej na daklataswirze (daklataswir [redacted]) stosowanej w leczeniu przewlekłego WZW typu C na budżet NFZ. Analizę, w której uwzględniono koszty leków (daklataswir, [redacted] telaprewir, boceprewir, interferon alfa) i koszty monitorowania przedstawiono z perspektywy NFZ w 5-letnim horyzoncie czasowym w wariancie z oraz *bez uwzględnienia* RSS. Zgodnie z założeniami analizy daklataswir całkowicie przejmie udziały alternatywnych opcji leczenia (TPR, BPR, PR).

Wyniki analizy (uwzględniające RSS) wskazują na [redacted]. Wyniki wariantu maksymalnego, w którym wykorzystano ceny leków obliczone na podstawie danych NFZ, a więc uwzględniające prawdopodobny RSS alternatywnych leków, tj. przedstawiające ich realny koszt wskazują [redacted]. Zmniejszanie się wydatków inkrementalnych w kolejnych latach wynika z założenia zgodnie z którym pacjenci po terapii opartej na daklataswirze nie są leczeni innym schematem leczenia. Założenie takie nie jest sprzeczne z obecnie obowiązującym programem leczenia przewlekłego WZW C. Z uwagi na fakt, że w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni są w pierwszej linii daklataswirem, nie generują oni kosztów w ramach kolejnej linii leczenia – niezależnie od skuteczności działania daklataswiru. Podejście takie może zaniżyć realne wydatki płatnika w kolejnych latach refundacji.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant analizy BIA, w którym uwzględniono niektóre zmiany dotyczące programu lekowego WZW C, które weszły w życie z dniem 1 maja br., tj. rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia oraz rozpoczęcie finansowania symeprewiru. Wyniki dodatkowego wariantu analizy wskazują, na [redacted]. W ramach obliczeń własnych przeprowadzonych przez analityków AOTMiT uwzględniono ponadto cenę boceprewiru obowiązującą od maja br., która wskazuje na [redacted] w latach kolejnych. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że wykorzystana w obliczeniach cena symeprewiru pochodzi z obwieszczenia i nie zawiera zawartego prawdopodobnie RSS, który w znaczny sposób mógłby zmienić wyniki analizy – podwyższyć wydatki inkrementalne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wątpliwości dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego, wynikające m.in. z interpretacji dotyczących możliwego skojarzenia daklataswiru z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym szczegółowo przedstawiono w rozdziale 7 AWA.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Daklataswir w skojarzeniu z asunaprewirem jest rekomendowany jedynie w polskich wytycznych PGE HCV 2015, ale po dopuszczeniu asunaprewiru do obrotu w Polsce.

Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem jest rekomendowany jedynie w polskich wytycznych PGE HCV 2015 oraz w europejskich wytycznych EASL 2015.

Rekomendacje refundacyjne

Jedynie w australijskiej rekomendacji PBAC odniesiono się do finansowania ze środków publicznych schematu daklataswiru w skojarzeniu z asunaprewirem. Mimo wykazanej skuteczności klinicznej tego schematu PBAC nie rekomenduje finansowania DCV+ASV ze środków publicznych.

W pozostałych rekomendacjach zaleca się finansowanie ze środków publicznych schematu daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (PBAC-Australia, NCPE-Irlandia SMC-Szkocja, HAS-Francja). W niemieckiej rekomendacji G-BA/IQWiG nie wykazano dodatkowej korzyści dla tego schematu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Sulkowski 2014	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, i in. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014; 370(3):211–221.
Sulkowski A	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir (NS5A inhibitor) +/- ribavirin for HCV genotypes 1-3. <i>Hepatol Int</i> . 7(Suppl 1):S389.
Sulkowski 2013 A	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). <i>Journal of Hepatology</i> . 2013; 58:570.
Sulkowski B	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). EASL conference material. http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_22.htm .
Sulkowski 2012 A	Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1,2 or 3. AASLD Nov 9-13 2012 Boston http://www.natap.org/2012/AASLD/AASLD_06.htm .
Sulkowski 2012 B	Sulkowski M, Gardiner DF, Rodrigues-Torres M. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1,2 or 3. 2012;
Asselah 2014	Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. <i>Journal of Hepatology</i> . 2014; 61(2):435–438.
NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. NCT01359644. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359644 (30.1.2015).
Manns 2014 A	Manns M, Pol S, Jacobson IM, i in. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. <i>Lancet</i> . 2014; 384(9954):1597–1605.
Manns 2014 B	Manns M, Pol S, Jacobson I. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1B infection: phase III study results. <i>Journal of Hepatology</i> . 2014; 60:S524.
Manns 2014 C	Manns M, et al. All-Oral Dual Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir in Patients With HCV Genotype 1b Infection: Phase 3 HALLMARK-DUAL Study Results. EASL 2014 April 9-13 London, UK http://www.natap.org/2014/EASL/EASL_25.htm .
Kao 2014	Kao J-H, Heo J, Yoffe B, i in. Efficacy and safety of daclatasvir in combination with asunaprevir (DCV+ASV) in cirrhotic and non-cirrhotic patients with HCV genotype 1B: results of the HALLMARK DUAL STUDY (P1300). <i>Journal of Hepatology</i> . 2014; 60(1):S527–S528.
NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives). NCT01581203. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01581203 (30.1.2015).
Kumada 2014	Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, i in. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. <i>Hepatology</i> . 2014; 59(6):2083–2091.
Kawakami 2014	Kawakami Y, Chayama K, Suzuki Y. Effect of demographic and baseline disease characteristics on the efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in Japanese patients with HCV genotype 1b infection. <i>Hepatol Int</i> . 2014; 8:S182.
Chayama 2013 A	Chayama K, et al. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. AASLD 2013 Nov 1-4 Wash DC http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_33.htm .
Chayama 2013 B	Chayama K, Suzuki Y, Ikeda K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. The Liver Meeting slides. AASLD 2013 Nov 1-4 Wash DC.

Chayama 2013 C	Chayama K, Suzuki Y, Ikeda K. All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial. <i>Hepatology</i> . 2013; 58(4):313A.
Suzuki 2013	Suzuki F, Chayama K, Suzuki Y. Efficacy and safety of daclatasvir (DCV) in combination with asunaprevir (ASV) in cirrhotic and non-cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1b infection. <i>Hepatol Int</i> . 2014; 8:S183.
NCT01497834	A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV). NCT01497834. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497834?term=01497834&rank=1 (2.2.2015).
Lok 2012 A	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, i in. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2012; 366(3):216–224.
Lok 2012 B	Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Confirmation that quadruple therapy with daclatasvir (NS5A inhibitor), asunaprevir (NS3 inhibitor) and peginterferon /ribavirin results in high rate of SVR4 in HCV genotype 1 null responders. <i>Journal of hepatology</i> . 2012; 56:S557.
Lok 2011	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Quadruple therapy with BMS-650032 and Peg-IFN/RBV for 24 weeks results in 100% SVR12 in HCV genotype 1 null responders. 2011; 54:S536.
Lok 2010	Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Combination therapy with BMS-790052 and BMS-650032 alone or with PegIFN/RBV results in undetectable HCV RNA through 12 weeks of therapy in HCV genotype 1 null responders. 2010; 52(4):
McPhee 2013	McPhee F, Hernandez D, Yu F, i in. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2013; 58(3):902–911.
NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01012895?term=01012895&rank=1 (30.1.2015).
Suzuki 2013	Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, i in. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. <i>Journal of hepatology</i> . 2013; 58(4):655–662.
Chayama 2012	Chayama K, Takahashi S, Toyota J, i in. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2012; 55(3):742–748.
Chayama 2011	Chayama K, Takahashi S, Kawakami Y. Dual oral combination therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 achieved 90% sustained virologic response (SVR12) in HCV genotype 1B-infected null-responders. <i>Hepatology</i> . 2011;1428A.
Karino 2013	Karino Y, Toyota J, Ikeda K, i in. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. <i>Journal of Hepatology</i> . 2013; 58(4):646–654.
Kosaka 2015	Kosaka K, Imamura M, Hayes CN, i in. Emergence of resistant variants detected by ultra-deep sequencing after asunaprevir and daclatasvir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2015; 22(2):156–163.
NCT01051414	An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject. NCT01051414. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051414?term=01051414&rank=1 (2.2.2015).
Lok 2014	Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, i in. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. <i>Journal of Hepatology</i> . 2014; 60(3):490–499
Lok 2013	Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Sustained virologic response in HCV genotype 1 null responders with daclatasvir (NS5A Inhibitor) plus asunaprevir (NS3 inhibitor) +/2 peginterferon alfa-2a/ribavirin. <i>Hepatol Int</i> . 2013; 7(Suppl 1):S417.
Lok 2012 C	Lok AS, Gardiner DF, Hezode C. Sustained virologic response in chronic HCV genotype (GT) 1-infected null responders with combination of daclatasvir (DCV; NS5A Inhibitor) and asunaprevir (ASV; NS3 Inhibitor) with or without peginterferon alfa-2a/ribavirin (PEG/RBV. <i>Hepatology</i> . 2012;230A.
Chayama 2014 A	Chayama K, Suzuki F, Suzuki Y. All-oral dual combination of daclatasvir plus asunaprevir compared with telaprevir plus peginterferon alfa/ ribavirin in treatment-naïve Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b: results from a phase 3 study. <i>Hepatology</i> . 2014; 60(4):1135A.

Chayama 2014 B	Chayama K. All-oral Dual Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir Compared With Telaprevir Plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naive Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Study. <i>The Liver Meeting® 2014: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases</i> , Boston, MA, November 7–11, 2014.
NCT01718145	A phase 3, comparative study of asunaprevir and daclatasvir combination therapy versus telaprevir therapy in japanese HCV subjects. NCT01718145. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01718145 .
Bacon 2011	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011; 364(13):1207–1217.
Kwo 2010	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, i in. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>The Lancet</i> . 2010; 376(9742):705–716.
Poordad 2011	Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011; 364(13):1195–1206.
Poordad 2012	Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, i in. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. <i>Gastroenterology</i> . 2012; 143(3):608–618.e1–5.
Sulkowski 2013 B	Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, i in. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2013; 57(3):974–984.
Manns 2012	Manns MP, Markova AA, Calle Serrano B, i in. Phase III results of Boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. <i>Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver</i> . 2012; 32 Suppl 1:27–31
Jacobson 2011	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011; 364(25):2405–2416.
VeaLlonch 2013	Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, i in. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2013; 38(2):124–133.
Reddy 2015	Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, i in. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> . 2015; 15(1):27–35.
Kumada 2012	Kumada H, Toyota J, Okanoue T, i in. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. <i>Journal of hepatology</i> . 2012; 56(1):78–84.
Buti 2014	Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, i in. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> . 2014; 146(3):744–753.e3.
Dierynck 2014	Dierynck I, Ghys A, Witek J, i in. Incidence of virological failure and emergence of resistance with twice-daily vs every 8-h administration of telaprevir in the OPTIMIZE study. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2014; 21(12):835–842.
Zeuzem 2011	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011; 364(25):2417–2428.
De Meyer 2012	De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, i in. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2012; 56(6):2106–2115.
Foster 2013	Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, i in. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. <i>Journal of Hepatology</i> . 2013; 58(3):488–494.
Pol 2013	Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, i in. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. <i>Journal of Hepatology</i> . 2013; 58(5):883–889.
Hezode 2014	Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, i in. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. <i>Gut</i> . 2014;

Hayashi 2014	Hayashi N, Izumi N, Kumada H, i in. Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial. <i>Journal of hepatology</i> . 2014;
Izumi 2014	Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, i in. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. <i>Antiviral therapy</i> . 2014;
Neri 2006	Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. <i>Clinical Drug Investigation</i> . 2006; 26(11):655–662.
Fried 2013	Fried MW, Buti M, Dore GJ, i in. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2013; 58(6):1918–1929.
Jacobson 2014	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; 384(9941):403–413.
Manns 2014	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; 384(9941):414–426.
Suzuki 2014	Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, i in. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. <i>Antiviral therapy</i> . 2014;
Tsubota 2005	Tsubota A, Arase Y, Someya T, i in. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. <i>Journal of Medical Virology</i> . 2005; 75(1):27–34.

Publikacje do AE, AR i BIA

Alazawi 2010	Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2010; 32(3):344–355.
AOTMiT 089/2012	Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej leczonych. Nr w BIP Agencji: 089/2012
Dual 2014	McEwan P, Webster S, Ward T. DUAL (DCV+ASV) cost-effectiveness analysis guidance. Health Economics and Outcomes Research (HEOR) 2014
Kaczor 2012	Kaczor, Pawlik, Wójcik, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals; Survey. 2012
Kaczor 2012 (poster)	Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data <i>ISPOR 15th Annual European Congress</i> ; listopad 2012; Berlin, Germany.
Najafzadeh 2015	Cost-Effectiveness of Novel Regimens for the Treatment of Hepatitis C Virus Mehdi Najafzadeh,; Karin Andersson,; William H. Shrank,; MSHS; Alexis A. Krumme,; Olga S. Matlin,; Troyen Brennan, Jerry Avorn, Niteesh K. Choudhry, <i>Ann Intern Med</i> . 2015;162:407-419
Papadopoulos 2-13	Papadopoulos N, Manolakopoulos S, Deutsch M, i in. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. <i>European journal of gastroenterology & hepatology</i> . 2013; 25(5):587–593.
SMC 2014	daclatasvir 30mg and 60mg film-coated tablets (Daklinza). SMC No. (1002/14). Scottish Medicines Consortium 2014
Talal 2013	Talal AH, LaFleur J, Hoop R, i in. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> . 2013; 37(4):473–481.
Thein 2008	Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2008; 48(2):418–431.
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomized controlled trial and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> . 2006; 10(21):1–113, iii.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] *Analiza kliniczna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;*
- Zal. 2. [REDACTED] *Analiza ekonomiczna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;*
- Zal. 3. [REDACTED] *Analiza wpływu na budżet – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Uzupełnienie, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;*
- Zal. 4. [REDACTED] *Aneks do Analizy wpływu na budżet – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anti-HCV w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;*
- Zal. 5. [REDACTED] *Analiza racjonalizacyjna – Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;*