



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Protokół nr 1/2018**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 2 stycznia 2018 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Barbara Jaworska-Łuczak
4. Konrad Maruszczyk – uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.
5. Aleksandra Michowicz
6. Tomasz Pasierski – prowadził posiedzenie
7. Jakub Pawlikowski – uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.
8. Piotr Szymański
9. Andrzej Śliwczyński – uczestniczył w posiedzeniu od pkt 4.
10. Marek Wroński

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku EPCLUSA (sofosbuwir + velpataswir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” - we wskazaniu leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku EPCLUSA (sofosbuwir + velpataswir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” - we wskazaniu leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 i 6 HCV.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku HyQvia immunoglobulina ludzka w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D 80 w tym: D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D 81 w całości; D 82, w tym D 82.0, D82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9, D 83.0, D 83.1, D 83.3, D83.8, D 83.9; D 89)”.
7. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian zaproponowanych w programie lekowym: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”.
8. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.



9. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad 1.** Posiedzenie o godzinie 10:20 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad 2.** Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

**Ad 3.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

**Ad 4.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach programu lekowego: »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)« we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV”.

W trakcie trwania prezentacji na posiedzenie przybyli: Konrad Maruszczuk, Jakub Pawlikowski i Andrzej Śliwczyński. Wszyscy złożyli odpowiednie oświadczenia dotyczące konfliktu interesów.

Tomasz Pasierski zauważył, że lek jest skuteczny, a koszty preparatu są porównywalne do obecnie refundowanej terapii.

W tym miejscu Rada zdecydowała o kontynuowaniu omawiania wniosku po wysłuchaniu prezentacji dotyczącej kolejnego tematu.

**Ad 5.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.4.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach programu lekowego »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)« we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV”.

**Ad 4. cd.** Swoją propozycję stanowiska przedstawiła Aleksandra Michowicz, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zwróciła uwagę, że w przypadku zakażenia wirusem HCV do niedawna standard leczenia stanowiły terapie interferonowe. Obecnie dostępne są także tzw. terapie DAA (bezinterferonowe), które działają bezpośrednio na wirusa. Istnieje dużo rekomendowanych możliwości włączenia różnych wariantów terapii. W Polsce część z tych terapii podlega refundacji, co umożliwia zindywidualizowany wybór dla pacjenta, zależny od wielu czynników, wśród których wymienić można m.in. genotyp, wiramię, choroby dodatkowe oraz leki, które pacjent przyjmuje na stałe. Podkreśliła, że zwiększa się pula możliwości w zakresie terapii bezinterferonowych. Omawiany obecnie lek stanowi połączenie dwóch substancji działających antywirusowo – sofosbuwir i welpataswir. Jest to pierwszy preparat pangenotypowy, czyli zarejestrowany i możliwy do stosowania we wszystkich 6 genotypach wirusa HCV. Przedstawiła 2 propozycje stanowisk. Pierwszy zaproponowany wariant to rekomendacja pozytywna z ograniczeniami wynikającymi z mechanizmu działania leku oraz obliczeń efektywności kosztowej. Stosowanie preparatu u dorosłych pacjentów zakażonych genotypem 1 zasadne byłoby w II linii leczenia, po nieskuteczności terapii innymi lekami zawierającymi NS5A, z wydłużeniem terapii do 24 tygodni oraz u wszystkich pacjentów z marskością wątroby oraz pacjentów nietolerujących innych terapii.

Tomasz Pasierski zapytał, czy na świecie opiniowana technologia funkcjonuje jako terapia II rzutu.

Aleksandra Michowicz przyznała, że nie ma takiego precedensu, głównie z uwagi na to, że istniejące rekomendacje nie zawierają podziału na leki I i II linii leczenia. Lek jest rekomendowany do leczenia wszystkich genotypów, również u pacjentów z marskością wątroby, przy czym wszystkie rekomendacje wskazują na potrzebę obniżenia ceny leku. Pozytywnym aspektem przyjęcia propozycji stanowiska ograniczającego stosowanie leku do II linii leczenia jest fakt, że pozwala to osiągnąć efektywność kosztową w omawianej powyżej grupie pacjentów. Dodatkowo, obecnie coraz bardziej zwraca się uwagę na to, że skuteczność leków przeciwwirusowych jest bardzo dobra, ale tylko do pewnego momentu. Dąży się zatem do pewnego stopniowania w zakresie ich podawania. Następnie, przedstawiła drugą propozycję stanowiska, która zakłada objęcie refundacją omawianej technologii, pod warunkiem obniżenia ceny leku i poprawienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Podkreśliła, że niezwykle ważną kwestią w przypadku leku Epclusa jest to, iż jest on rekomendowany u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby. Coraz więcej pacjentów jest diagnozowanych na późnym etapie zakażenia wirusem HCV, a więc wielu z nich ma marskość wątroby. Zwróciła uwagę, że dawka i długość leczenia opiniowanym preparatem nie zależą od wyjściowej wirēmii. Lek ma proste dawkowanie, akceptowalny poziom bezpieczeństwa i stosunkowo małą liczbę interakcji z innymi lekami. Omówiła korzyści ze stosowania leku Epclusa w połączeniu z rybawiryną, a następnie zwróciła uwagę na wysoką skuteczność Epclusy u chorych przewlekle zakażonych genotypem 1b, u chorych z niewydolnością wątroby, w genotypie 1 i w genotypie 1b oraz u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. W dalszej części odniosła się do ograniczeń przedstawionej analizy, wśród których wymieniła m.in. brak randomizowanych badań klinicznych, które wykazałyby przewagę leczenia lekiem Epclusa nad komparatorami, brak badań head-to-head umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania i brak badań oceniających wpływ terapii na przeżycie całkowite. Podkreśliła jednak, że analogiczne zastrzeżenia dotyczyły także innych preparatów o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które zostały ocenione pozytywnie w ramach programu lekowego. Zaznaczyła, że ze względu na pangenotypowe działanie oraz bardzo wysoką skuteczność leku warto pozytywnie rozpatrzyć wnioski. Odniosła się także do zastrzeżeń ekspertów dotyczących badania albumin oraz wykonywania badań USG jamy brzusznej w ramach programu. Zwróciła uwagę, że badanie albumin ma pewną wartość, ponieważ pozwala uzyskać informację o wydolności komórek wątrobowych. Natomiast badanie USG, w jej opinii, nie ma dużej wartości, jeśli chodzi o ocenę stopnia włóknienia, czyli poziomu zaawansowania zmian w wątrobie.

Piotr Szymański zwrócił uwagę na znaczne różnice w wartościach pomiędzy analizą wnioskodawcy a opiniami ekspertów w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz na to, że efektywność kosztowa leku zależy w dużym stopniu od podgrupy pacjentów, u których lek będzie stosowany.

Aleksandra Michowicz wskazała, że problemy w oszacowaniu populacji wynikają z tego, iż nie jest znany populacyjny poziom zakażenia HCV. Uznaje się, że około 0,6% społeczeństwa jest zakażone HCV (200 tys.), a w Polsce ponad 80% jest zakażonych genotypem 1. Potwierdziła, że efektywność kosztowa potwierdzona została jedynie w grupie osób zakażonych genotypem 1 z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby. Warto jednak pozytywnie zaopiniować wnioski, ponieważ lek jest bardziej wartościowy niż niektóre z obecnie refundowanych leków.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 5. cd.** Swoją propozycję stanowiska przedstawiła Aleksandra Michowicz, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska Rady.

Zaproponowała uznanie za zasadną refundację opiniowanej technologii. Odniosła się do wnioskowanych genotypów wirusa, z których najpoważniejszy jest genotyp 3, którym w Polsce zakażonych jest 8,4% chorych. Genotyp 2 i 5 nie został w naszym kraju zidentyfikowany u żadnego pacjenta. W obecnie funkcjonującym programie lekowym, w zależności od genotypu, finansowane są różne schematy terapeutyczne. W przypadku genotypu 2, 3, 5 i 6 podstawę stanowi sofosbuwir, który może być podawany z rybawiryną lub interferonem pegylowanym, który związany jest z szeregiem działań niepożądanych oraz niedogodnościami po stronie pacjentów. Więcej możliwości leczenia dotyczy genotypu 4. Poinformowała, że Eplusa z rybawiryną jest rekomendowana jako najbardziej optymalna opcja terapeutyczna u pacjentów zakażonych genotypem 3. Następnie, odniosła się do wyników badań potwierdzających skuteczność terapii w tej grupie chorych. Zwróciła uwagę, że terapie dostępne dla genotypu 4 nie zabezpieczają w pełni pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, co stanowi atut Eplusy. Dodała, że ograniczenia dotyczące przedstawionej analizy są tożsame z omawianymi przy okazji pierwszego wniosku dotyczącego leku Eplusa. W swojej propozycji dodatkowo zawarła uwagi do programu lekowego, które dotyczyły braku zapisu dotyczącego oznaczania HCV RNA w 4 tygodniu monitorowania terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledispawirem lub welpataswirem.

Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 6.** Analityk AOTMiT, na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.8.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego: »Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)«”.

W trakcie trwania prezentacji Lucjusz Jakubowski zwrócił uwagę na to, że przy podawaniu dożylnym pod koniec okresu między dawkami może dochodzić do reakcji odstawienia z większą podatnością na infekcje. W przypadku podawania podskórnego, niezależnie od grupy wiekowej, lepszy jest rozkład immunoglobulin i rzadziej dochodzi do tego typu reakcji. Zaznaczył jednak, że ww. reakcja jest łatwiejsza do raportowania w przypadku populacji osób dorosłych, trudno natomiast ustalić, na ile istotna i częsta jest ona u dzieci. Stwierdził także, że potencjalne oszczędności dla systemu mogą wynikać z tego, że w dotychczasowym zapisie programu lekowego był inny zakres oceny osiągnięcia stałego poziomu skumulowanej dawki miesięcznej, natomiast jedna z proponowanych zmian w programie uwzględnia poszerzenie tego zakresu.

Następnie, swoją propozycję stanowiska przedstawił Marek Wroński, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu stanowiska Rady. Zwrócił uwagę, że wniosek dotyczy populacji dzieci, w przypadku których ważna jest kwestia mniejszej częstości wykonywania iniekcji w celu podania leku. Wpływa to bowiem na zmniejszenie związanego z tym stresu. W jego opinii oceniana technologia będzie miała coraz większy udział w rynku immunoglobulin.

Andrzej Śliwczyński podkreślił, że niezrozumiałe jest założenie, że pacjent lub ewentualnie rodzic będzie samodzielnie podawać lek. W takim przypadku zasadne byłoby wprowadzenie leku do refundacji aptecznej. Opiniowany wniosek zaś dotyczy programu lekowego, który jest realizowany w ramach leczenia szpitalnego. Dodał, że w przypadku akceptacji opiniowanego wniosku trudno mówić o jakichkolwiek oszczędnościach dla płatnika publicznego.

Tomasz Pasierski przyznał, że, według niego, lek będzie podawany w ramach trybu ambulatoryjnego.

Andrzej Śliwczyński zaznaczył, że niezależnie od tego, czy pacjent objęty będzie hospitalizacją, czy krótkim pobytem ambulatoryjnym, w dalszym ciągu odbywać się to będzie w ramach leczenia szpitalnego. Należałoby zmienić sektor refundacji, jeśli pacjenci mieliby sami podawać sobie lek.

Marek Wroński dodał, że z uwagi na populację do 18 r.ż., w ramach której są małe dzieci, preparat musi być podawany przez pielęgniarkę, w ambulatorium lub w warunkach domowych.

Tomasz Pasierski stwierdził, że forma podania opiniowanej technologii jest szczególnie korzystna w populacji dziecięcej.

Rada zdecydowała, że głosowanie odbędzie się po omówieniu kolejnego punktu obrad.

**Ad 7.** Swoją propozycję opinii przedstawił Lucjusz Jakubowski, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii Rady. Zaznaczył, że w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności istnieją dwa odrębne programy lekowe: B17 dla dzieci i B62 dla dorosłych. Dla pacjentów dorosłych dedykowany jest odrębny program lekowy, ponieważ w Polsce pierwotne niedobory odporności są rozpoznawane stosunkowo późno. Dodał, że ich wykrywalność jest 4-5 razy niższa niż w przypadku przodujących w tym zakresie państw europejskich. Obydwa z ww. programów lekowych, w przypadku terapii podskórnej, przewidują wydawanie preparatów immunoglobulin do domu. Zasady wydawania tych preparatów, ze szkoleniami pacjentów, są znacznie lepiej opisane w programie dla dorosłych. Jedną z proponowanych zmian w programie lekowym dla dzieci jest dokładniejsze opisanie trybu szkolenia pacjentów lub ich opiekunów prawnych w zakresie podawania podskórnego w domu, przy czym zapisy te są identyczne z zapisami zawartymi w programie lekowym dla dorosłych. Zwrócił uwagę, że w przypadku programu dla dzieci przeszkolony musi zostać przede wszystkim opiekun prawny. Podkreślił, że zgodnie z prawem dzieci (nawet jeśli osiągną 18 lat) nie powinny stosować leku w postaci iniekcji podskórnej bez nadzoru opiekuna prawnego. Nieletni pacjent, który ma intelektualną zdolność oceny swojej sytuacji zdrowotnej, ma natomiast prawo do wskazania preferowanego rodzaju iniekcji. Według niego, zapisy programu powinny być w tym zakresie bardziej precyzyjne. W programie dla dzieci zapisy dotyczące wydawania leku do domu zostały poszerzone o dokładną instrukcję przedstawiającą etapy szkolenia pacjenta lub opiekuna prawnego w zakresie podskórnego podawania preparatów. W jego ocenie jest to słuszna zmiana. Zakłada ona 2-krotne podskórne podanie leku przez pracownika służby zdrowia w szpitalu, z obserwacją procesu przez pacjenta/opiekuna prawnego, w dalszej kolejności 2-krotne podanie leku przez pacjenta/opiekuna prawnego w szpitalu, a następnie kolejne podania, które mogą zostać wykonane w domu. Zauważył, że dotychczas program lekowy zawierał zapis, iż preparaty do domu wydawane są przez szpital. W projekcie zmieniającym natomiast znajduje się zapis, że preparaty wydawane będą do domu przez placówki realizujące program lekowy. Zmiana podmiotu ma być jednym z elementów zwiększonej dostępności leku dla pacjentów. Powstaje pytanie, czy w ramach programu lekowego placówką realizującą może być inna placówka niż szpital.

Andrzej Śliwczyński zauważył, że, co do zasady, umowa na realizację programów lekowych jest umową obejmującą szpitale. Wprowadzenie tzw. sieci szpitali dało możliwość tworzenia przychodni przyszpitalnych, finansowanych również w ramach ryczałtowej umowy szpitalnej. Według niego, zmiana w zapisach programu lekowego ma na celu poprawienie dostępności poprzez to, że lek może być fizycznie wydawany w przychodni przyszpitalnej, ale działającej w szpitalu, który realizuje dany program lekowy.

Lucjusz Jakubowski zauważył, że tak drobną zmianę w zapisach programu należy zaakceptować, tym bardziej, że uwzględni ona zasady leczenia sieciowego. Następnie, odniósł się do ostatniej z proponowanych zmian, a mianowicie do kwestii schematu dawkowania podskórnego preparatu podawanego z użyciem hialuronidazy. Zauważył, że choć w zapisach projektu nie mówi się

o preparacie HyQvia, to są one w tym zakresie dostosowane do jego stosowania. Zwrócił uwagę, że istotnym niedociągnięciem założeń programu jest to, iż brakuje dokładnego rozpisania założeń odnoszących się do wykonywanych badań diagnostycznych u dzieci. W tym zakresie warto byłoby dokonać modyfikacji. Dla całości proponowanych zmian do programu lekowego zaproponował opinię pozytywną.

Andrzej Śliwczyński zasugerował, że koszty szkoleń, łącznie z materiałami, powinny być pokrywane przez producenta leku stosowanego w programie (w ramach instrumentu dzielenia ryzyka), a nie przez podmiot realizujący program. NFZ nie ma bowiem możliwości opłacenia szkoleń dla pacjentów.

Tomasz Pasierski zgodził się, że zaplanowane przez producenta centralne szkolenie może być czymś bardzo wartościowym.

**Ad 6. cd.** Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 8 głosami za projektem stanowiska Rady, przy 2 głosach przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 7. cd.** Po ostatecznym sformułowaniu treści uchwały, prowadzący zarządził głosowanie. Rada 10 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę, będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

**Ad 8.** Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 29.01.2018 r.

**Ad 9.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:11.

Protokół sporządził Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości

.....  
(data i podpis)



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku  
w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir)  
we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby  
typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach  
programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia  
wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5391507142108, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.*

*Rada zgłasza wątpliwości odnośnie do stosowania USG jamy brzusznej w ramach programu lekowego.*

*Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczający.*

### Uzasadnienie

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Zgodnie w wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowo komórkowego. Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1 - występuje on u 85,6% zakażonych. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy*



zwiększało skuteczność terapii - inhibitory NS3 proteazy, inhibitory NS5B polimerazy i wreszcie inhibitory NS5A polimerazy. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA - zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV.

### Dowody naukowe

Schematy terapeutyczne zawierające sofosbuwir + welpataswir są rekomendowane przez AASLD 2017, PGE HCV 2017, EASL 2016 i DVA 2017 NHS 2017 u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych, a także u większości pacjentów leczonych bezskutecznie. I co bardzo istotne u pacjentów z marskością wątroby.

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 7 badań oceniających terapię VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto, do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Z przygotowanej analizy wynika, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2). Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej VEL/SOF względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Niemniej odnalezione dowody naukowe wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi posiada zbliżoną skuteczność wyrażoną średnim, bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Skumulowane wyniki dostępnych badań wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV w populacji ogólnej z wyrównaną funkcją wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności marskości wątroby



oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99%.

Badania wykazały, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby pozwala uzyskać w schemacie SVR12 średnio u 87% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych. Stosowanie terapii VEL/SOF miało pozytywny wpływ na jakość życia oraz inne efekty raportowane przez pacjentów, oceniane za pomocą 4 kwestionariuszy: SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV oraz WPAI:SHP. W grupach, w których stosowano VEL/SOF istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano w większości analizowanych domen, w tym odnośnie do: ogólnego stanu zdrowia, witalności, zdrowia fizycznego czy emocjonalnego. Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 4 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego było obniżenie jego ceny. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Preparat Epclusa jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy VS12 a PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (78% vs 77%; RR = 1,01 [0,91; 1,13]),
- SAE ogółem (2% vs 0%; RR = 5,80 [0,35; 96,32]),
- AE prowadzących do przerwania terapii (0,2% vs 2%; RR = 0,09 [0,01; 1,02]),
- zgonu (0,2% vs 0%; RR = 0,56 [0,02; 13,70]),
- poszczególnych AE, w tym: bólu głowy (29% vs 28%; RR = 1,03 [0,75; 1,40]), zmęczenia (20% vs 20%; RR = 1,02 [0,68; 1,52]), zapalenia nosogardzieli (13% vs 10%; RR = 1,22 [0,69; 2,17]), nudności (12% vs 11%; RR = 1,07 [0,62; 1,87]),
- nieprawidłowości laboratoryjnych – stężenia hemoglobiny <10 g/dl (0,3% vs 0%; RR = 0,94 [0,05; 19,37]).

W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych otrzymujących podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 76% pacjentów. Działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii, oraz zdarzenia o ciężkim nasileniu

występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło odpowiednio 0,4% oraz 2%. Dla żadnego z ciężkich działań niepożądanych nie raportowano związku z przyjmowaną terapią. U szczególnie obciążonej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych według schematu VSR12, AE ogółem obserwowane były u 91% chorych, SAE u 16%, a do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF dotyczące łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwartmycznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, MHRA i URPL informują o ryzyku wstąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca, podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni (SOF/LDV) lub z kombinacją Sovaldi (SOF) i Daklinza (DCV). FDA również ostrzega przed zwiększonym ryzykiem poważnego spowolnienia pracy serca w przypadku równoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni lub Sovaldi w połączeniu z Daklinza lub Olysio

#### Problem ekonomiczny

- *Populacja pacjentów bez marskości wątroby/z wyrównaną marskością*

*Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D12 jest droższe i mniej skuteczne. VEL/SOF jest terapią zdominowaną. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS12 jest droższe i skuteczniejsze.*

*Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent z RSS lub poniżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.*

*Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS24 jest tańsze i mniej skuteczne. Brak ustalonego progu opłacalności w polskim prawodawstwie dla tego wariantu.*

*Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe (z RSS) lub tańsze (bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/NFZ + pacjent bez RSS.*

*Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent z RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.*

- *Populacja pacjentów bez marskości wątroby*

*Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D8 jest droższe i skuteczniejsze. Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.*

*Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR12 jest droższe i skuteczniejsze. Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa*

NFZ/NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS8 jest droższe i skuteczniejsze. Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

- Populacja pacjentów z wyrównaną marskością wątroby

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR24 jest tańsze (z RSS/bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/NFZ + pacjent z RSS/bez RSS.

- Populacja pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe i skuteczniejsze.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 36,0 mln zł ( ) w 1. roku; 74,0 mln zł ( ) w 2. roku; 99,1 mln zł ( ) w 3. roku. Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: założeń odnośnie udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych, odsetka pacjentów stosujących terapię bezinterferonową w świetle aktualnych danych NFZ, nieuwzględnienia w analizie preparatu Zepatier oraz możliwości zastosowania krótszych schematów leczenia preparatami Viekirax i Exvierą, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez Wnioskodawcę są niedoszacowane.

#### Główne argumenty decyzji

1. Epclusa + -RBV jest pierwszą zarejestrowaną terapią pangentypową i jedyną wskazaną w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2017 r. oraz rekomendacjach EASL z 2016 r. Oznacza to możliwość zastosowania u pacjentów bez oznaczonego genotypu. Dawka i długość leczenia niezależna od wyjściowej wirerii. Proste jednotabletkowe dawkowanie na dobę przez 12 tyg., akceptowalny profil bezpieczeństwa i stosunkowo mała liczba interakcji z innymi lekami.
2. Epclusa + -RBV jest drugą obok Harvoni + -RBV terapią u chorych z PZW C, jak również niewydolnością wątroby w przebiegu marskości C. Stworzy to możliwość indywidualizacji leczenia z doborem leku do chorego, co jest szczególnie istotne u chorych z niewydolnością wątroby kwalifikowanych do jej przeszczepu. Ze względu na zastosowanie nowego inhibitora NS5A – welpataswiru terapia Epclusą może poszerzyć możliwości leczenia chorych

z niepowodzeniem poprzednich schematów anty HCV DAA, szczególnie wśród chorych z niewydolnością wątroby (AASLD 2017).

3. Skuteczność Eplussy u chorych przewlekle zakażonych genotypem 1b wynosi 99% (badanie Astra 1), u chorych z niewydolnością wątroby, w genotypie 1 - 96%, a w genotypie 1b - 100% (badanie Astra 4), co jest najwyższą spośród innych leków wykazaną skutecznością u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. W innych dostępnych terapiach skuteczność w tej grupie chorych nie przekracza 90%.

#### Ograniczenia omawianej analizy

- Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii VEL/SOF nad komparatorami. Brak badań head to head umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję VEL/SOF z placebo, dlatego też Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie. Jednakże analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej. Tabelaryczne zestawienie wyników nie wykazało istotności statystycznej jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.
- Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych VEL/SOF. W badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędowym punktem końcowym był punkt SVR12, który jest surogatem.
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności – badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016).
- Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat skuteczności klinicznej terapii VEL/SOF u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie innym schematem zawierającym inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem.
- Biorąc pod uwagę, że aktualne zapisy programu nie wykluczają możliwości powtórnego włączenia do programu z powodu braku skuteczności wcześniejszej terapii bezinterferonowej oraz refundację terapii bezinterferonowych zawierających inhibitor NS5A [Harvoni (SOF/LDV), Viekirax (OBV/PTV/r), Daklinza (DCV), Zepatier (GZR/EBR)], nie można wykluczyć sytuacji, w której pacjenci po niepowodzeniu terapii zawierającej NS5A również będą kwalifikowani do leczenia terapią VEL/SOF.
- Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR12, określono na podstawie

wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności w trakcie analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność dla wszystkich z uwzględnionych interwencji.

- *Efektywność ocenianych interwencji oceniono na podstawie punktu końcowego SVR po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego (dotyczy schematów obecnie refundowanych) ostatnia ocena skuteczności powinna mieć miejsce w 24 tygodniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, można utożsamiać te punkty końcowe.*

*Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS), z wyłączeniem pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eplusa (sofosbuvir/welpataswir) w ramach programu lekowego: »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)« we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV”. Data ukończenia: 21.12.2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 2/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir)

we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczający.*

*Rada zwraca uwagę, że w projekcie programu lekowego brak zapisu odnośnie oznaczania HCV RNA w 4. tygodniu monitorowania terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledispawirem lub welpataswirem.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowo komórkowego. Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1 - występuje on u 85,6% zakażonych. Wirus HCV o genotypie*



3 występuje u 8,4% zakażonych, o genotypie 4 u 4,7% zakażonych, a o genotypie 6 u 0,1% zakażonych. W badanym okresie nie zidentyfikowano ani jednej osoby zakażonej HCV o genotypie 2 i 5.

Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA - zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Obecnie w ramach programu B.71, w zależności od genotypu HCV, finansowane są następujące schematy:

GT 2, 3, 5, 6 HCV:

- SOF+RBV;
- SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV;

GT 4 HCV:

- SOF+RBV;
- SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV;
- GZR + EBR  $\pm$  RBV;
- OBV/PTV/r + RBV.

#### Dowody naukowe

Schematy terapeutyczne zawierające sofosbuwir + welpataswir są rekomendowane przez AASLD 2017, PGE HCV 2017, EASL 2016 i DVA 2017, NHS 2017 u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych, a także u większości pacjentów leczonych bezskutecznie. I co bardzo istotne u pacjentów z marskością wątroby, również niewyrównaną. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 badań eksperymentalnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF, z których 6 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, 2, 3 i 4 oraz POLARIS 2 i 3), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Ponadto, do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo do analizy włączono 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL.

Wyniki dotyczące skuteczności – porównanie bezpośrednie:

W subpopulacji zakażonej GT2 HCV w ramieniu VS12 uzyskano SVR12 u istotnie większego odsetka pacjentów niż SR12 (99% vs 94%);

W grupie z zakażeniem GT3 HCV terapia VS12 pozwoliła na uzyskanie SVR12 u 95% badanych, podczas gdy odsetek odpowiedzi w wyniku terapii SR24 wynosił 80%.



Porównanie pośrednie bez dostosowania wykazało, iż terapia VEL/SOF, w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi, charakteryzowała się numerycznie wyższą skutecznością wyrażoną średnim bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. W populacji zakażonych GT3 HCV odpowiedź SVR12 uzyskało średnio 95% chorych otrzymujących VEL/SOF oraz 92% pacjentów leczonych terapią skojarzoną SPR12.

Z kolei w subpopulacji zakażonych GT4 HCV terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u prawie wszystkich leczonych pacjentów (99%), podczas gdy odpowiedź ta dla SPR12/SPR24 wahała się od 82 do 91%; skuteczność 24-tygodniowej terapii SOF+RBV wynosiła 90%, natomiast schemat OBV/PTV/r+RBV pozwalał na uzyskanie odpowiedzi u 97% chorych.

Wśród chorych otrzymujących VEL/SOF z zakażeniem GT5 i 6 HCV SVR12 uzyskało łącznie 98% pacjentów. Wszystkie schematy terapii alternatywnych pozwalały na uzyskanie SVR12 u wszystkich chorych z zakażeniem GT6 HCV, z kolei w odnalezionych dowodach dla komparatorów opisano tylko jednego pacjenta z zakażeniem GT5 HCV, który uzyskał SVR12 w wyniku terapii według schematu SPR12.

Terapia VEL/SOF w połączeniu z RBV u chorych zakażonych HCV z niewyróbną marskością wątroby, prowadziła do uzyskania SVR12 u 89% pacjentów, podczas gdy skuteczność terapii alternatywnej SOF i RBV wynosiła 73%.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 5 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Preparat Epclusa jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Ocena bezpieczeństwa produktu Epclusa została oparta na zbiorczych danych z badań klinicznych III fazy, w których udział wzięli pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 (ze skompensowaną marskością wątroby lub bez), w tym 1035 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane wyniósł 3,2% u pacjentów otrzymujących produkt Epclusa przez 12 tygodni. Badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami wykazały, że VEL/SOF charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do PLC, a w porównaniu do 12-tygodniowej terapii SOF+RBV wiąże się z niższym ryzykiem bezsenności, zmęczenia oraz spadku stężenia hemoglobiny. Z kolei, w porównaniu z dłuższym, 24-tygodniowym schematem podawania SOF+RBV terapia VEL/SOF

więzała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, AE prowadzących do zaprzestania leczenia, a także niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: bezsenność, drażliwość, świąd, zmęczenie, kaszel, niestrawność czy spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dl.

Porównanie pośrednie także wykazało korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Podczas terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u niższego odsetka pacjentów (76%) w porównaniu ze schematami zawierającymi PegIFN $\alpha$  – SPR12 i SPR24 (95–97%), czy schematem 2DR12 (83%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej u chorych otrzymujących VS12 (2%) niż u pacjentów leczonych schematami SPR12 (3%) i SPR24 (5%), z kolei odsetek SAE był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12.

#### Problem ekonomiczny

Na podstawie raportowanych danych NFZ obliczono, że łącznie w programach lekowych leczenia przewlekłego WZW-C w 2016 roku leczonych było 13 756 chorych. Ponadto, na podstawie liczby zrefundowanych opakowań preparatów bezinterferonowych stosowanych w leczeniu WZW-C oraz danych epidemiologicznych powyższych oszacowań szacowano, że łączny udział pacjentów z genotypem 1 HCV wśród leczonych pacjentów wynosi 87,2%, natomiast pacjenci o genotypach 2-6 stanowią 12,8%.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów bez DC, wyniósł [zł/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [ ] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W przypadku porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów z DC, ICUR wyniósł [zł/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [ ] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W scenariuszu nowym i istniejącym nie uwzględniono udziałów schematu SOF + RBV + PegIFN $\alpha$  u pacjentów z genotypem 2. Zgodnie z zapisami programu lekowego, schemat SOF+RBV + PegIFN $\alpha$  stosowany jest u pacjentów z genotypami 2-6. Nie uwzględniono ponadto udziałów bezinterferonowej terapii lekiem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) finansowanym ze środków publicznych u pacjentów z genotypem 4. Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia SOF/VEL, które zarówno w opinii Wnioskodawcy, jak i Agencji, należy uznać jako niepewne. Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie

terapii lekiem Epclusa w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 2-6 leczonych bezinterferonowo związane będzie z prognozowanym wzrostem wydatków w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [redacted]. Z prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Epclusa w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około 4,00 mln zł w roku 2018, 13,44 mln zł w roku 2019 oraz 21,61 mln zł w roku 2020. Oszczędności dla płatnika publicznego w wariaciec nieuwzględniającym RSS wynikają z przejścia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariaciec z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

#### Główne argumenty decyzji

1. Epclusa +-RBV jest pierwszą zarejestrowaną terapią pangenotypową i jedyną wskazaną w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2017 r. oraz rekomendacjach EASL z 2016 r. Oznacza to możliwość zastosowania u pacjentów bez oznaczonego genotypu. Dawka i długość leczenia niezależna od wyjściowej wirerii. Proste jednodawkowe dawkowanie na dobę przez 12 tyg., akceptowalny profil bezpieczeństwa i stosunkowo mała liczba interakcji z innymi lekami.
2. Epclusa +-RBV jest rekomendowany przez PGE 2017 jako optymalna opcja terapeutyczna dla pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV, stanowiących drugą co do wielkości populację pacjentów zakażonych HCV w Polsce. Dobre wyniki leczenia zakażonych tym genotypem potwierdzają badania w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie TARGET SVR 12-98%, Kaiser Permanente SVR 12-98%, Gecco SVR 12-99%). Terapia trwa 12 tyg., większość alternatywnych 24 tyg.
3. Dotychczasowe opcje terapeutyczne chorych z genotypem 4 Viekirax +- RBV, Zepatier +- RBV, Sovaldi + RBV +- Peg iNF alfa nie zabezpieczają w pełni pacjentów z niewyróbną marskością wątroby. Taka możliwość, przy zachowaniu bardzo wysokiej skuteczności SVR 12, na poziomie 100%, może zapewnić zastosowanie Epclusy +- RBV (Astra 1).
4. Według zaleceń ekspertów u chorych, u których terapia za pomocą Sovaldi + RBV +- Peg INF +-DCV (genotyp 3) zakończyła się niepowodzeniem, należy zastosować 12 tyg. terapię za pomocą Epclusa +- RBV, w tym pacjentów z niewyróbną marskością wątroby.

#### Ograniczenia analizy klinicznej

- *Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego.*
- *Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności VEL/SOF z wszystkimi technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych GT4–6 HCV, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem niektórych opcji przeprowadzone zostało na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. Przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania w rozpatrywanym problemie zdrowotnym ma swoje uzasadnienie z uwagi na obiektywny charakter ocenianego efektu klinicznego (SVR12) oraz brak efektu placebo.*
- *Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.*
- *W populacji pacjentów z rzadko występującymi genotypami wirusa (GT 5 i 6) dane dla komparatorów odnośnie do skuteczności były znacznie ograniczone, co niekiedy uniemożliwiało przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w tej subpopulacji chorych.*
- *Z uwagi na ograniczoność dowodów naukowych dla komparatorów w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpieczeństwa analizowanych terapii w tej podgrupie chorych.*
- *Nie uwzględniono produktu leczniczego Zepatier jako technologii opcjonalnej w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV.*
- *Przedstawiono jedynie dwa badania randomizowane porównujące terapię VEL/SOF z aktualnie refundowanym komparatorem w subpopulacji GT2 i 3 HCV (badanie ASTRAL-2 i ASTRAL-3). Brak jest aktualnie publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię w pozostałych subpopulacjach, a także brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W ramach tabelarycznego zestawienia wyników wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie różnicy jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym przedstawione wyniki cechują się niską wiarygodnością.*
- *Dane dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przedstawiono łącznie dla wszystkich analizowanych genotypów, a niektóre z nich*

*uwzględniaty wyniki populacji zakażonej GT 1 HCV, więc obejmowały populację szerszą od docelowej.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.4.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eplusa (sofosbuvir/welpataswir) w ramach programu lekowego »Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)« we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV”. Data ukończenia: 21 grudnia 2017.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 3/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny leku HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych HyQvia (immunoglobulinum humanum normale):*

- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 25 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 1,25 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072872,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 50 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 2,5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072889,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 100 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 5 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072896,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 200 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 10 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, kod EAN: 5909991072902,*
- *roztwór do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka 300 ml normalnej immunoglobuliny ludzkiej oraz 1 fiolka 15 ml rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20), kod EAN: 5909991072926,*

*w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1066.1, Immunoglobulinum humanum subcutaneum i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku HyQvia do ceny najtańszych immunoglobulin znajdujących się na wykazie leków refundowanych lub zastosowania instrumentu podziału ryzyka.*



Jednocześnie Rada uważa za zasadną realizację programu lekowego w trybie ambulatoryjnym, a także zorganizowanie i pokrycie kosztów materiałów edukacyjnych i szkoleń dla pacjentów lub ich opiekunów prawnych przez wnioskodawcę.

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny i terapeutyczny

Pierwotne niedobory odporności (PNO) zaliczają się do chorób rzadkich. Jest to heterogenna grupa ok. 300 schorzeń układu immunologicznego o podłożu genetycznym. Zachorowalność na PNO jest bardzo zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi krajami, co wynika m.in. z różnej kompletności danych oraz niskiej świadomości choroby. Z powodu niewielkiej grupy pacjentów trudno jest przeprowadzać szerokie, o wysokiej jakości, randomizowane badania kliniczne. Jednak dostępne badania naukowe o średniej i niskiej jakości potwierdzają skuteczność immunoglobulin podawanych zarówno dożylnie (IVIg), jak i podskórnie (SCIG) w leczeniu PNO u pacjentów dorosłych jak i u dzieci.

##### Dowody naukowe

Obydwie formy podania immunoglobulin zapewniają ochronę przed ciężkimi infekcjami bakteryjnymi u pacjentów z PNO. Obie drogi podania charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie przewagi jednej formy podania leku nad drugą, poza niewielką poprawą jakości życia, związaną z możliwością podjęcia przez chorych terapii w warunkach domowych w przypadku podskórnego podawania leku. Część wytycznych wskazuje, że zastosowanie SCIG zamiast IVIg może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym, u bardzo małych dzieci oraz w przypadku wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg.

Narodowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie immunoglobulin u chorych z PNO, uznając jednocześnie aktualnie dostępne preparaty immunoglobulin za równoważne.

Większość zaleceń odnalezionych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczyła populacji ogólnej chorych na PNO i jedynie w kilku dokumentach wyodrębniono zalecenia odnoszące się do stosowania Ig w populacji pediatrycznej. U dzieci terapia z zastosowaniem SCIG może być preferowana nad IVIg z uwagi na zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur, poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole, utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci. Z drugiej strony, część dzieci może preferować terapię IVIg z uwagi na mniejszą częstotliwość wkłuć.

Produkt leczniczy HyQvia (fSCIG) to zestaw dwóch fiolek składający się z jednej fiołki normalnej immunoglobuliny ludzkiej (Immunoglobulina 10% lub IG 10%) i jednej fiołki rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej (rHuPH20). Ten pierwszy



preparat wytworzony jest z osocza od dawców ludzkich i 1 ml zawiera 100 mg immunoglobuliny. Z kolei drugi - rekombinowana hialuronidaza ludzka - jest oczyszczoną glikoproteiną z złożoną z 447 aminokwasów, wytwarzaną w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Najnowsze wytyczne American Academy of Allergy, Asthma and Immunology z 2016 r. sugerują rozpatrzenie możliwości leczenia pacjentów z PNO za pomocą immunoglobuliny o ułatwionym podaniu podskórnym – z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg). Takim produktem leczniczym jest HyQvia, która pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca).

Produkt HyQvia podawany jest drogą podskórną i może być stosowany w ramach leczenia domowego. Jest on obecnie finansowany w ramach programu lekowego wyłącznie w populacji osób dorosłych z PNO.

Badania oceniające fSClg w porównaniu z IVlg nie porównywały interwencji w sposób równoległy (równoczesowy) – stąd jest niski poziom wiarygodności metodologicznej dostępnych dowodów naukowych. W dodatku badania były prowadzone na niewielkiej liczbie dzieci >30.

Przewaga preparatu HyQvia (immunoglobulina z dodatkiem hialuronidazy do ułatwionego podania podskórnego) nad innymi terapiami substytucyjnymi Ig związana jest z redukcją częstości infuzji do 1 w miesiącu (co 3–4 tygodnie, jak w przypadku IVlg), podawaniem wymaganej dawki do jednego miejsca (terapia substytucyjna Ig wymaga podawania jednorazowo dużych objętości, co w przypadku SClg oznacza konieczność podawania jednej dawki do kilku miejsc) oraz możliwość samodzielnego podawania Ig w warunkach domowych (jak w przypadku SClg). Powyższy efekt osiągany jest dzięki rekombinowanej hialuronidazie ludzkiej (rHuPH20), która ma ułatwiać dyfuzję leku podawanego drogą podskórną (zwiększenie biodostępności Ig podawanej podskórną). Jednak wymienione zalety preparatu HyQvia nie przekładają się na jakość życia pacjentów. Wyniki wskazały na porównywalną jakość życia dla wszystkich trzech ocenianych interwencji: fSClg, SClg i IVlg (ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza SF-36 lub PEDS-QL w zależności od wieku ankietowanego pacjenta). Wyższe wartości w zakresie tego punktu końcowego raportowano w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali SClg, co sugeruje, że pacjenci mogą bardziej doceniać korzyści wynikające z samego podania podskórnego w porównaniu z podaniem dożylnym. Co więcej, dla fSClg, SClg i IVlg wykazano podobną satysfakcję z leczenia (ankieta LQI) w odniesieniu do przerwania leczenia, problemów związanych z leczeniem, okoliczności terapii i kosztów.

Podczas wydłużonego okresu interwencji z wykorzystaniem fSCIg w badaniu Wasserman 2016 w grupie 2-11 lat nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, zarówno związanych, jak i niezwiązanych z leczeniem. Do najczęściej raportowanych układowych działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, nudności, gorączka, wymioty i dreszcze. Wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas infuzji IVIg w porównaniu z fSCIg, nie przedstawiono jednak oceny statystycznej wyników. W trakcie terapii fSCIg odnotowano reakcje miejscowe na podanie leku, takie jak dyskomfort/ból, rumień, opuchlizna/obrzęk oraz świąd.

#### Problem ekonomiczny

Zdaniem ekspertów klinicznych, refundacja powyższego preparatu jest wskazana. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat HyQvia jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA, w tym w dwóch krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Grecji i Słowacji). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, nie określono żadnych warunków i ograniczeń związanych z finansowaniem tego leku oraz nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka.

Stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 426,97 zł w pierwszym roku oraz oszczędnościami na poziomie 2 693,03 zł w kolejnych latach stosowania.

Uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych DGL NFZ można stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce immunoglobulin podawanych podskórnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 7 404,62 zł rocznie, natomiast stosowanie HyQvia w miejsce immunoglobulin podawanych dożylnie wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 11 953,65 zł w pierwszym roku leczenia oraz 8 833,65 zł w kolejnych latach.

W ramach perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) objęcie refundacją leków HyQvia wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie o ok. 0,03 mln zł i 0,22 mln zł, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

#### Główne argumenty decyzji

Ta forma podania leku jest szczególnie korzystna w populacji dzieci.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.8.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego: »Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)«”. Data ukończenia: 21 grudzień 2017 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)” dotyczących diagnostyki stężenia immunoglobulin, dystrybucji zawierających je preparatów, szkolenia pacjentów lub ich opiekunów prawnych w zakresie podawania leku w warunkach domowych, schematu stosowania podskórnego, z uwzględnieniem także iniekcji Ig w skojarzeniu z rekombinowaną hialuronidazą.*

*Jednocześnie Rada zwraca uwagę na zasadność zorganizowania i pokrycia kosztów materiałów edukacyjnych i szkoleń dla pacjentów lub ich opiekunów prawnych przez podmioty odpowiedzialne właściwe dla refundowanych leków.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny

*Niedobory odporności stanowią szeroką grupę zaburzeń funkcjonalnych układu immunologicznego, powodujących zmniejszoną zdolność lub brak obrony organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi lub chorobami na tle pasożytniczym. Czynnikiem etiopatogenetycznym mogą być niejednokrotnie drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności nie są chorobotwórcze. Infekcje w przypadkach niedoborów odporności mają niejednokrotnie charakter oportunistyczny, z częstymi nawrotami i ciężkim przebiegiem, mogącym stanowić zagrożenie dla życia. Mogą im towarzyszyć odczyny alergiczne, reakcje autoimmunizacyjne, endokrynopatie, mikroangiopatie, limfadenopatie, zmiany w zakresie składników morfotycznych krwi obwodowej, ziarniniaki, nowotwory, różnego typu wady i zaburzenia narządowe. Wśród zaburzeń odporności liczną, heterogenną grupę stanowi*



około 300 jednostek chorobowych o charakterze pierwotnym, wrodzonym, najczęściej o podłożu genetycznym. Wymienia się wśród nich niedobory z dominującymi zaburzeniami produkcji przeciwciał, złożone niedobory dotyczące limfocytów T i B, niekiedy komórek NK, inne dobrze zdefiniowane zespoły zaburzeń odporności, choroby związane z zaburzoną immunoregulacją, wrodzone defekty liczby i/lub funkcji fagocytów, defekty odporności wrodzonej (głównie dotyczące białek sygnałowych), niedobory związane z układem dopełniacza. Liczba zdiagnozowanych chorych z PNO w Polsce nie przekracza 5 tysięcy. Przypuszcza się, że 70-80% chorych na PNO pozostaje w naszym kraju niezdiagnozowanych i nie trafia do statystyk pacjentów.

Diagnostyka zaburzeń odporności obejmuje m. in. ocenę odpowiedzi humoralnej, odpowiedzi komórkowej, analizę czynności komórek fagocytujących, ocenę układu dopełniacza.

W postępowaniu z chorymi z zaburzeniami odporności istotne jest przede wszystkim profilaktyczne unikanie sytuacji sprzyjających zakażeniu, szczepienia ochronne, likwidacja ewentualnych przyczyn wtórnego niedoboru odporności, a w procesie terapeutycznym substytucyjne stosowanie preparatów immunoglobulin w przypadkach ich braku lub niedoborów, odpowiednio dobrana antybiotykoterapia (również o charakterze profilaktycznym), terapia z zastosowaniem czynników wzrostu G-CSF i GM-CSF u chorych z neutropenią, leczenie interferonami IFN- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  we wrodzonych niedoborach odporności humoralnej (np. CVID) lub w przypadkach defektów komórek fagocytujących (np. przewlekła choroba ziarniniakowa). W niektórych pierwotnych niedoborach odporności stosuje się także allo-HCT, przetoczenia komórkowych składników krwi. Obowiązują także odpowiednie schematy postępowania w przypadkach gorączki neutropenicznej, a także u chorych z asplenią lub wobec planowej splenektomii.

#### Dowody naukowe

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają terapię substytucyjną z użyciem immunoglobulin (Ig) u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami odporności wskutek braku lub poważnie ograniczonej produkcji IgG. W części wytycznych wskazuje się, że podskórne stosowanie Ig (SCIg) zamiast podawania dożylnego (IVIg) może być korzystne u osób ze złym dostępem żylnym, u małych dzieci oraz w przypadkach wystąpienia licznych zdarzeń niepożądanych po podaniu IVIg. Zwraca się również uwagę na korzyść kliniczną terapii SClg względem IVIg u osób, u których podczas terapii IVIg utrzymywało się suboptymalne stężenie Ig w osoczu. U pacjentów takich terapia SClg daje możliwość osiągnięcia wyższych stężeń Ig przy mniejszych dawkach preparatu Ig. W przypadku terapii IVIg zwraca się również uwagę na występowanie „efektu odstawienia”, który może pojawić się u niektórych pacjentów w ostatnim tygodniu przed kolejną infuzją. Terapia SClg pozwala

na ograniczanie tego efektu, ponieważ stężenie Ig pozostaje na stałym poziomie. U dzieci terapia podskórna może być preferowana z uwagi na zmniejszenie częstości przeprowadzania procedur, poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby dni nieobecności w szkole, utrudniony dostęp żylny u bardzo małych dzieci. Z drugiej podkreśla się jednak, że zależnie od tolerancji przez pacjenta może się różnić częstość dawkowania zależnie od wielkości i objętości pojedynczej dawki. W miejscu podania może pojawić się opuchlizna, stwardnienie i stan zapalny. Ograniczeniem jest również konieczność stosowania pomp infuzyjnych. W najnowszych wytycznych rekomenduje się SClg z dodatkiem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy (fSClg). Takie połączenie pozwala na zmniejszenie czasu infuzji i częstotliwości wstrzyknięć (nawet do miesiąca). Dawkowanie SClg powinno być zindywidualizowane z uwagi na różnice osobnicze w farmakokinetyce. Wymaga to nadzoru ze strony specjalisty immunologa.

W odnalezionych publikacjach brak jest szczegółowych informacji na temat protokołów szkolenia pacjentów skierowanych na terapię SClg. Uważa się, że samodzielne podawanie SClg w domu jest dobrze tolerowane pod warunkiem, że pacjent lub jego opiekun prawny jest kompetentny w zakresie technik podania podskórnego.

#### Problem ekonomiczny

Wpływ proponowanych zmian na wydatki płatnika jest trudny do oszacowania. Trudno jest zakładać, czy zmiana w programie lekowym, polegająca na rozszerzeniu zakresu dopuszczalnej miesięcznej dawki skumulowanej w celu zwiększenia elastyczności terapeutycznej stosowania Ig w podaniu podskórnym, wpłynie w praktyce na spadek lub wzrost wydatków płatnika. Wydaje się prawdopodobne, że średnie zużycie Ig, a tym samym koszty ponoszone przez NFZ, pozostaną na podobnym poziomie, gdyż zakres dopuszczalnej dawki skumulowanej poszerzono zarówno w kierunku mniejszych, jak i większych wartości. Druga z proponowanych zmian dotycząca wydawania preparatów immunoglobulin do podawania podskórnego pacjentom do domu przez placówki realizujące program lekowy to rozwiązanie systemowe, które ułatwia pacjentom dostęp do leku, ale nie powinno istotnie wpłynąć na liczebność populacji docelowej programu. Warto w tym miejscu podkreślić, że wzrost wydatków płatnika w obliczu obecnych danych epidemiologicznych może zależeć przede wszystkim od poprawy w zakresie liczby zidentyfikowanych przypadków pierwotnych niedoborów odporności w populacji polskiej. Trzecia proponowana zmiana w zapisach programu odnosząca się do preparatów zawierających immunoglobulinę ludzką z zastosowaniem hialuronidazy, wymaga odrębnej analizy kosztów, gdyż technologie takie nie są obecnie refundowane. Ostatnia zmiana zapisów programu dotyczy szkolenia pacjentów lub ich opiekunów. Konieczność taka wynika ze stosowania zestawów do infuzji,

*prowadzenia dziennika leczenia, rozpoznawania ciężkich działań niepożądanych i postępowania w razie ich wystąpienia. Brak jest jednoznacznych danych na temat obecnie obowiązujących protokołów szkoleń, a tym samym ich potencjalnych kosztów tym bardziej, że protokoły te mogą różnić się między poszczególnymi ośrodkami.*

### Główne argumenty decyzji

*Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.17 pozwalają na zindywidualizowanie postępowania terapeutycznego w zakresie pierwotnych niedoborów odporności z użyciem Ig. Ich podawanie podskórne, zwłaszcza w skojarzeniu z podawaniem hialuronidazy, przynosi korzyści natury klinicznej, a także psychologicznej, szczególnie u małych dzieci. Rozszerzenie zapisów programu powinno poprawić również dostępność dla pacjentów preparatów Ig, bez generowania dodatkowych kosztów.*

### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4600.429.2017.10.PP PLR.4600.428.2017.9.PP PLR.4600.422.2017.9.PP PLR.4600.418.2017.9.PP PLR.4600.416.2017.9.PP z dnia 19.10.2017 r. oraz korekty zlecenia zawartej w piśmie PLR.4600.429.2017.11.PP PLR.4600.428.2017.10.PP PLR.4600.422.2017.10.PP PLR.4600.418.2017.10.PP PLR.4600.416.2017.10.PP z dnia 03.11.2017 r.

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr OT.4320.3.2017 „Opracowanie dotyczące oceny technologii medycznych w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: »Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)«”. Data ukończenia: 28 grudnia 2017 r.