



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości

Wniosek o objęcie refundacją
leku Incivo (telaprewir)
we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie
wątroby typu C
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-1/2012

Data ukończenia: 07.11.2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – ocena analizy klinicznej, ocena analizy ekonomicznej, koordynacja i nadzór merytoryczny
2. ██████████ – ocena analizy wpływu na budżet, przygotowanie strategii wyszukiwania
3. ██████████ – przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, przegląd piśmiennictwa, konsultacje metodologiczne
4. ██████████ – opracowanie problemu zdrowotnego
5. ██████████ – inne prace
6. ██████████ – inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██	██
██████████	██████████	██	██
██████████	██		
██████████	██		
██████████	██		
██████████	██		

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BOC - boceprewir

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

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

IFN - interferon

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nadir – najniższa obserwowana wartość

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

peg-IFN – pegylowany interferon

RB – (ang. relative benefit) korzyść względna - iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego korzystnego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej

RBV - rybawiryna

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

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

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

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

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

TLP - telaprewir

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

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	33
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.6. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	45
3.3.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	47
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.3.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	51
3.3.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	55
3.3.3.3. Pacjenci wcześniej nieleczeni i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	57
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	58
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	59
4. Ocena analizy ekonomicznej	59
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	60
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	67
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	67
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	67

4.5.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	68
4.5.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	69
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.5.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	70
4.5.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	71
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
4.5.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	71
4.5.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	76
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	81
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	81
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	83
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	83
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	84
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	84
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	86
9.1. Rekomendacje kliniczne	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	97
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
11. Opinie ekspertów.....	99
12. Kluczowe informacje i wnioski	104
13. Źródła.....	108
14. Załączniki	111

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

04.09.2012 MZ-PLA-460-12499-377/LP/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

26.11.2012

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki EAN13: 5909990916436

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną, u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu, co najmniej 2 w skali Scheuera:

- uprzednio leczonych nieskutecznie; albo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; albo z nawrotem zakażenia po terapii; albo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T

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

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

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

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■■ ■■ ■■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

02-135 Warszawa

Ul. Hłżecka 24

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International NV

Beerse, Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. *Brak.*

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. *Alfa Wassermann S.p.A.*
 2. *Merck Sharp & Dohme Ltd*
 3. *Roche Polska Sp. z o.o.*
 4. *Roche Registration Ltd.*
 5. *Schering-Plough Europe*
 6. *SP Europe*
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 września 2012 r., znak: MZ-PLA-460-12499-377/LP/12 (data wpływu do AOTM 4 września 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki, EAN13: 5909990916436, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wniosek refundacyjny wraz z następującymi analizami:

1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna:

[redacted], Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo; [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo.

2. Analiza ekonomiczna:

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych, Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo.

3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna:

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych, Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 1.0 Kraków 2012, Aestimo.

Pismem z dnia 14 września 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-1(2)/APe/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Incivo względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 18 września znak: MZ-PLR-460-14917-2/MG/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Incivo, firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Podmiot odpowiedzialny otrzymał pismo dnia 26 września 2012 r. Pismem z dnia 12 października 2012 r., znak: MZ-PLR-460-14917-3/MG/12 (data wpływu do Agencji 12 października 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Incivo, przedłożone przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w dniu 10 października 2012 r. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy:

1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna:

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo.

2. Analiza ekonomiczna:

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych, Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo.

3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna:

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych, Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo [redacted]

[redacted] Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wersja 2.0 Kraków 2012, Aestimo.

W przedstawionej dokumentacji wnioskodawca uwzględnił wszystkie uwagi.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Pismem z dnia 19 września 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-1(10)/APe/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących całkowitej liczby pacjentów i kosztów refundacji w programie lekowym B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Odpowiedź z danymi Prezes NFZ przekazał z dnia 3 października 2012 r., znak pisma: NFZ/CF/DGL/2012/073/0409/W/25760/BEW.

Zwrócono się także o opinie do 7 ekspertów klinicznych, z których 4 udzieliło odpowiedzi oraz 2 przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów, z których 1 udzielił odpowiedzi.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją telaprewiru, podmiot odpowiedzialny wskazuje na wysoką skuteczność kliniczną terapii trójlekowej z telaprewirem, jej efektywność kosztową.

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

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas Rada (Konsultacyjna) wydała jedno stanowisko dotyczące leczenia WZW C, w którym odniesiono się do zasadności i sposobu finansowania produktu leczniczego Pegasys (szczegóły poniżej).

12.11.2012 przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości będzie boceprewir, lek o analogicznym do telaprewiru mechanizmie działania.

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

Technologia	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
PEGASYS (peg-IFN α -2a) w leczeniu WZW typu C	Stanowisko RK nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peg-IFN α -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 peg-IFN α -2a o chorych dotychczas nie leczonych. <u>Uzasadnienie:</u> peg-IFN α -2a w połączeniu z rybawiryną, 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 peg-IFN α -2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. Peg-IFN α -2a w połączeniu z rybawiryną jest skuteczny w terapii I rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.	nie dotyczy

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. *chronic viral hepatitis C*)

Wskazaniem wnioskowanym jest finansowanie produktu leczniczego Incivo w leczeniu, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C związanego z zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus) o genotypie 1, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni, albo wcześniej leczonych IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW typu C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV, podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje zmiany martwiczo-zapalne.

Epidemiologia

Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 000 osób. Rocznie rozpoznaje się w Polsce około 2 000 nowych zakażeń HCV (Szczeklik 2011).

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1 (57,5% chorych), z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b (Chlabcicz 2008). Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 57,5% (Stańczak 1999, Chlabcicz 2008). Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zarażonych 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%) (Chlabcicz 2008).

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z wirusem HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingot 2007). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych wirusem HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (Strader 2005). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV można szacować na 16200-18900. Najczęściej zakażenia te współwystępują wśród chorych zakażonych poprzez drogę krwiopochodną (Soriano 2010), dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie wirusa HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza ich odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii peg-IFN α z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich (Soriano 2010).

Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60% (Szczeklik 2011).

Zdaniem ekspertów bardzo trudnym zadaniem jest oszacowanie populacji docelowej określonej w programie lekowym. Szacunki pacjentów uprzednio leczonych którzy mieliby być poddani terapii trójlekowej w ramach programu lekowego wahają się od 300 do 1440 osób rocznie, zaś pacjentów wcześniej nieleczonych od 300 do 600 osób rocznie.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną WZW typu C jest wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny Flaviviridae. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczzonej krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie wirusem HIV) (Szczeklik 2011). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną (Wielka Interna, Flisiak 2010). Z danych z 2010 r., które przedstawił konsultant krajowy w dziedzinie epidemiologii wynika, że **w Polsce do zakażenia HCV dochodzi głównie podczas procedur medycznych** - aż 48 proc. wszystkich przypadków zakażeń. W 42 proc. przypadków droga zakażenia wirusem nie jest znana, 5,8 proc. infekcji HCV ma związek z wstrzykiwaniem sobie dożylnym narkotyków, a 1,9 proc. z zabiegami wykonywania tatuaży, zabiegami kosmetycznymi, kolczykowaniem. Wirus wnika do komórek wątrobowokomórkowych, gdzie następnie się namnaża. Mechanizm rozwoju martwicy hepatocytów w przebiegu zakażenia HCV nie jest w pełni poznany. Do niszczenia hepatocytów dochodzi w wyniku aktywacji swoistych i nieswoistych mechanizmów immunologicznych.

Obraz kliniczny

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczki z towarzyszącymi objawami wirusowej infekcji ogólnoustrojowej, takim jak osłabienie, obniżone łaknienie, nudności, wzdęcia, słabo nasilone bóle w prawym podżebrzu. Przypadki nadostrego lub piorunującego zapalenia HCV są sporadyczne (<1%) (Szczeklik 2011, Shephard 2005).

Pierwszymi objawami przewlekłego WZW typu C często są takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynaud, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony (Szczeklik 2011, Wilka Interna, Flisiak 2010). Wnioskodawca w swoich materiałach przedstawia częstość występowania

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

pozawątrobowych manifestacji WZW typu C na podstawie publikacji Stefanovej-Pietrowej (2007). Najczęściej odnotowywane jest zmęczenie (59,6%) i zajęcie nerek (25%), następnie cukrzyca typu 2 (22,8%), parestezje (19,9%), bóle stawów (18,4%), plamicę (17,6%) zwłóknienie płuc (15,4%), zaburzenia funkcji tarczycy (14,7%) oraz objaw Raynaud'a (11,8%).

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW typu C dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (Szczeklik 2011).

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, skalę Metavir, skalę Scheuer'a, skalę Knodell oraz skalę Ishak, będącą modyfikacją histologicznej skali Knodell. Poniżej przedstawiono bardziej szczegółowo skalę Scheuer'a ze względu na jej specyficzność względem opisywanego problemu medycznego. Jest to skala, która służy do oceny biopsji wątroby. Istnieją przeliczniki wyniku nieinwazyjnego fibrotestu na skalę Metavir. Skala Scheuer'a składa się z dwóch podskal. Jedna z nich pozwala na ocenę aktywności zapalenia, które uznaje się za stan predysponujący do rozwoju zwłóknienia (podskala A, *grading*), a druga na ocenę zwłóknienia (podskala F, *staging*).

Tabela 2. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (za Guido 2011).

	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

Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW typu C odgrywają badania serologiczne ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego w celu potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na obecność aktywnego zakażenia. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadkach osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW typu C rozpoznaje się gdy obecność RNA HCV we krwi zostanie potwierdzona przez okres powyżej 6-ciu miesięcy a w bioptacie wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne (Szczeklik 2011).

W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekłe zakażonych (Szczeklik 2011).

W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa co, wraz z poziomem wirerii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie długości jego trwania. Obecnie poszukuje się kolejnych parametrów, które pozwoliłyby na dokładniejsze przewidywanie odpowiedzi wirusologicznej. Wśród innych parametrów wymienia się wiek pacjentów, stopień zwłóknienia wątroby, otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gammaglutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiramię (Chayama 2011).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokiną, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW typu C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B jest narzędziem do

określenia indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i peg-IFN α . Istnieją doniesienia o jej użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz (Poordad 2012). W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu peg-IFN α 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż u pacjentów o genotypie T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do pacjentów o genotypie C/T oraz T/T (Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917 (Suppiah 2009).

Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego. Co 24-miesiące należy u nich oznaczać stężenie α -fetoproteiny (AFP) oraz USG wątroby. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w przebiegu dalsze diagnostyki należy pacjenta skierować na trójfazowe badanie kontrastowe TK, MR z kontrastem lub USG z kontrastem (Polska Grupa Ekspertów HCV 2010).

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest eliminacja zakażenia (Pawłowska 2006). Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirēmii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby (Halota 2011).

W leczeniu standardem jest stosowanie peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną w okresie od 24 do 48 miesięcy. Na długość leczenia mają wpływ genotyp wirusa, wielkość wirēmii oraz odpowiedź na terapię po 4-24 tygodniu terapii. W pierwszej kolejności do leczenia należy kwalifikować chorych z zaawansowanym zwłóknieniem, oczekujących na przeszczep wątroby, hemodializowanych, zakażonych HBV lub HIV, z objawową krioglobulinemią, z reaktywacją zakażenia HCV (Szczeklik 2011, Wielka Interna, Flisiak 2010). Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia u blisko 50% pacjentów zakażonych genotypami 1 lub 4 oraz u 80% zakażonych genotypami 2 lub 3 nie wykrywa się HCV RNA (Wielka Interna, Flisiak 2010).

Najbardziej rozpowszechniony w Polsce, genotyp 1 wirusa jednocześnie najslabiej reaguje na obecnie stosowane metody leczenia. W wypadku zakażonych tym genotypem wirusa decyzja o postępowaniu leczniczym zależy od obrazu histopatologicznego biopsji wątroby. Jeżeli nie stwierdza się zwłóknienia (F0 w skali Metavir), lub jest ono ograniczone tylko do przestrzeni wrotnych (F1 w skali Metavir), chorego poddaje się obserwacji i nie wdraża się leczenia farmakologicznego. Leczenie rozpoczyna się w przypadkach bardziej zaawansowanego -okołowrotnego (F2) i przeszłowego (F3) zwłóknienia (Szczeklik 2011).

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV podkreślają, że należy dążyć do rozpoczęcia leczenia na wczesnych etapach choroby ze względu na większą skuteczność takiej terapii. Ekspersi określają również grupy priorytetowe w leczeniu w przypadku ograniczonej dostępności do leków. Wśród nich znajdują się pacjenci z zaawansowanym procesem chorobowym ($S > 1$), z reaktywacją zakażenia HCV, oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, współzakażonych HBV lub HIV, z objawową krioglobulinemią. Ekspersi dookreślają dokładnie jaki powinien być czas leczenia w zależności od różnych czynników. Poniżej opisano jedynie schemat leczenia zakażenia genotypem 1 wirusa. Według wytycznych 24 tygodnie powinni być leczeni pozostali chorzy z niską wyjściową wirēmią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR). 48 tygodni powinni być leczeni pozostali chorzy, którzy uzyskują negatywną wirēmii po 12 tygodniach leczenia (cEVR) oraz ci kwalifikowanych do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej. 72 tygodnie powinni być leczeni chorzy, u których po 12 tygodniach leczenia wirēmia obniża się o co najmniej 2 log, ustępując po 24 tygodniach leczenia (pEVR), chorzy w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywną wirēmii po 12 tygodniach leczenia (cEVR) oraz chorzy z wyrównaną marskością wątroby. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy (SVR). Leczenie należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli wirēmia w surowicy się nie zmniejszyła o co najmniej 2 wartości logarytmiczne (tj. 100-krotnie) lub po 24 tygodniach, jeśli wirēmia jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 logarytmy dziesiętne. W przypadkach zaburzeń odporności można od tej zasady odstępować (u zakażonych HIV, u leczonych immunosupresyjnie itp.) (Polska Grupa Ekspertów HCV 2010).

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – w około 0,02% przypadków rocznie (Szczeklik 2011). Z tych pacjentów 5-20% rozwinię marskość wątroby w przeciągu 20-25 lat. W przebiegu zakażenia dochodzi

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu 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 (Szczeklik 2011). 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 procent pacjentów u których wystąpi szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu peg-IFN α 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 (Ge 2009). Rokowanie 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 osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peg-IFN α i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *relapse, no response*) (Martinot-Peignoux 1995).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

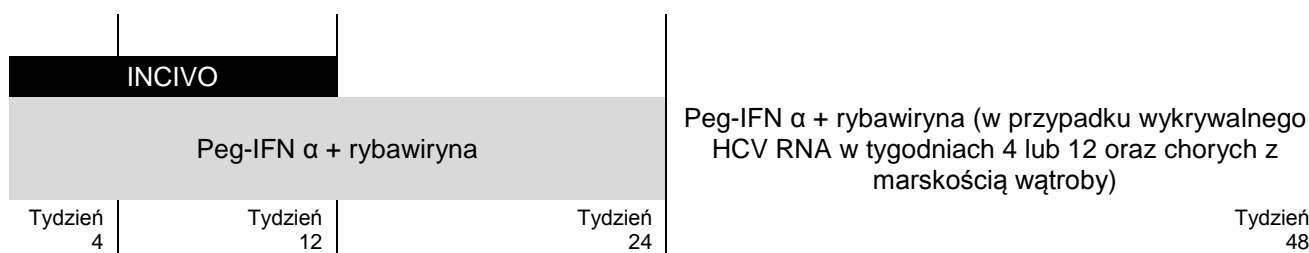
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

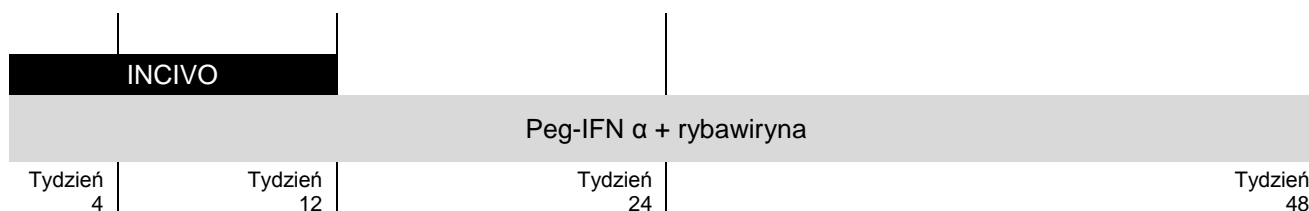
Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Incivo, tabl., 375 mg, 42 tabl. EAN13: 5909990916436
Substancja czynna	Telaprewir
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A która jest kluczowym enzymem dla replikacji wirusa

Rysunek 1. Schemat leczenia telaprewirem zgodnie z ChPL.

Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci wcześniej leczeni z nawrotem choroby:



Pacjenci po niepowodzeniu terapii peg-IFN α z rybawiryną z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi wirusologicznej:



2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego	19.09.2011 (opakowanie zaw. 4 butelki)

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	13.10.2011 (opakowania zaw. 1 butelkę)
Wskazanie rejestracyjne	Incivo, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu genotypu 1. przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby): - którzy nie byli wcześniej leczeni, - którzy byli wcześniej leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie
Wskazanie zgodne z proponowanym programem lekowym	[REDACTED] [REDACTED] 2. [REDACTED]
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	750 mg / 8 h przez 12 tygodni, szczegółowe schematy dawkowania przedstawiono powyżej.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Rdzeń tabletki: Hypromelozy octanobursztynian, Wapnia wodorofosforan (bezwodny), Celuloza mikrokrystaliczna, Krzemionka koloidalna bezwodna, Sodu laurylosiarczan, Kroskarmelozą sodowa, Sodu stearylofumaratan, Otoczka tabletki powlekanej, Alkohol poliwinylowy, Makrogol, Ta k, Tytanu dwutlenek (E171), Żelaza tlenek żółty (E172) Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego) oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam. Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwyrtmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie. Jednoczesne podawanie produktu INCIVO z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu INCIVO na organizm i utraty jego skuteczności. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peg-IFN α oraz rybawiryny w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt INCIVO zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA, pod nazwą handlową Incivek, w postaci tabletek doustnych, 375 mg w 2011 roku.

Należy zauważyć, że wskazanie w proponowanym programie lekowym jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego wskazania.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eradykacja zakażenia 2. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C 3. Zmniejszenie ryzyka rozwoju niekorzystnych następstw zakażenia – marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego 4. Poprawa jakości życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C 5. Ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się zakażenia.
Kryteria włączenia do programu	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z 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 anty-HCV. 3. Niewyrównana marskość wątroby. 4. Ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa. 5. Niewyrównana cukrzyca insulinozależna 6. Choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1) 7. Niewyrównana nadczynność tarczycy 8. Retinopatia (po konsultacji okulisty) 9. Padaczka (po konsultacji neurologicznej) 10. Czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających. 11. Ciąża lub kamienie piersią. 12. Czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej)
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Telaprewir stosowany jest w dawce 750 mg 3 x dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin)</p> <p>Schemat terapii polega na stosowaniu we wszystkich grupach chorych 3 leków (telaprewiru, peg-IFN oraz rybawiryny) przez okres pierwszych 12 tygodni terapii. Terapia kontynuowana jest następnie z użyciem 2 leków (peg-IFN α oraz rybawiryny) i jej długość uzależniona jest od odpowiedzi na terapię</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> a. W 1 dniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT, próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b. W 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT; c. W 4 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiramią, poniżej 600 000 IU/ml d. W 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: oznaczenie kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu FT4 e. W 12 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową f. W przypadku leczenia telaprewirem u świadczeniobiorców wcześniej niereagujących na terapię peg-IFN α i rybawiryną należy wykonać dodatkowe oznaczenia PCR HCV metodą ilościową między 4 a 12 tygodniem terapii trójskładnikowej. g. W 24 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową; oznaczenie poziomu AFP. h. Na zakończenie leczenia w 24 a bo w 48 tygodniu: oznaczenie poziomu GGTP, oznaczenie

	<p>poziomu fosfatazy zasadowej, oznaczenie poziomu kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu fT4, oznaczenie poziomu AFP, proteinogram, oznaczenie poziomu PCR HCV metodą ilościową lub jakościową, USG jamy brzusznej.</p> <p>i. Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia – w 48 albo 72 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	Ujawnienie któregokolwiek z kryteriów wyłączenia z programu, działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia w opinii lekarza prowadzącego terapię lub zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu ustalenia właściwych komparatorów dla terapii z telaprewirem we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (wytyczne wydane w języku polskim lub angielskim, od 2005 r.; patrz: Tabela 7), opinii ekspertów oraz leków refundowanych w leczeniu WZW C. Wzięto również pod uwagę informacje o komparatorach przyjętych w ocenach HTA prowadzonych w innych, zagranicznych agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych, dotychczas nieleczonych chorych w genotypem 1 WZW C standardem leczenia jest terapia dwulekowa peg-IFN α i rybawiryną. W szczególnych subpopulacjach, m.in. u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, również zaleca się zastosowanie wspomnianej terapii dwulekowej, w innych dawkach i przy innym czasie leczenia, po rozważeniu dodatkowych czynników wpływających na prawdopodobieństwo powodzenia leczenia. Wytyczne nie różnicują wskazań do zastosowania peg-IFN α 2a i peg-IFN α 2b. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów przewagi żadnego z wymienionych IFN.

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW typu C leczeni są w ramach programu zdrowotnego (lekowego) B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. W ramach programu dorosłym świadczeniobiorcom chorym na przewlekłe WZW typu C, spełniającym ściśle określone kryteria włączenia (Załącznik 1), w pierwszej linii leczenia podawane są peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną. W szczególnych przypadkach (m.in. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na rybawirynę) peg-IFN α są podawane w monoterapii. W przypadku niemożności zastosowania peg-IFN α stosowany jest IFN rekombinowany α . Do leczenia IFN naturalnym kwalifikuje niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu peg-IFN lub IFN rekombinowanym (z potwierdzoną celowością ponownego rozpoczęcia leczenia), nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu peg-IFN lub IFN rekombinowanego, zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby. Dla świadczeniobiorców z genotypem 1 nie odnotowano różnic w postępowaniu terapeutycznym – jedyna różnica dotyczy dawkowania oraz monitorowania leczenia IFN.

Leczenie peg-IFN α i rybawiryną pacjentów zakażonych genotypem 1 prowadzone jest przez 48 tygodni, jeżeli po 12 tygodniach stwierdza się brak wirerii HCV RNA. Dopuszczalne jest leczenie przez (1) 24 tygodnie, gdy stwierdzono niskie wyjściowe miano wirusa ($\leq 800\,000$ j.m./ml – w leczeniu peg-IFN α 2a; $< 600\,000$ j.m./ml - w leczeniu peg-IFN α 2b) oraz brak wirerii HCV RNA w 4 oraz w 24 tygodniu leczenia; (2) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiramia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 \log_{10} i zanika po 24 tyg. leczenia. Leczenie trwa 48 tygodni przy współistniejącym zakażeniu HIV lub HBV (czas leczenia w przypadku ko-infekcji HBV określono w opisie programu tylko dla peg-IFN α 2a).

W niektórych przypadkach wytyczne przewidują możliwość zastosowania w terapii dwulekowej IFN niepegylowanego, jednak podkreśla się, że wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność peg-IFN. W aktualnie działającym programie leczenia przewlekłego WZW C niepegylowany IFN rekombinowany stosowany jest „w przypadku niemożności zastosowania peg-IFN”, a naturalny IFN α – w przypadku niepowodzenia leczenia peg-IFN lub rekombinowanym, nietolerancji i innych działań niepożądanych po stosowaniu wspomnianych IFN oraz zaawansowanego zwłóknienia lub wyrównanej marskości wątroby. Jednak ze względu na fakt, że telaprewir może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z peg-IFN, pacjenci niekwalifikujący się do podania peg-IFN nie stanowią populacji docelowej dla tego leku, wobec czego schematy z niepegylowanymi IFN nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej terapii.

W odniesieniu do powtarzania leczenia przeciwwirusowego (re-terapii) pacjentów, u których nastąpił nawrót lub brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie, zasadniczo nie zaleca się powtórnego leczenia peg-IFN α z rybawiryną, natomiast re-terapię w tym schemacie można rozważyć w przypadku nagłych wskazań lub suboptymalności wcześniejszego leczenia (np. niestosowanie się pacjenta do reżymu terapeutycznego, wcześniejsze leczenie IFN niepegylowanym lub IFN w monoterapii).

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

Reasumując, z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i przeglądu leków aktualnie refundowanych w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C wynika, że standardowym leczeniem, które zostanie w dużej części zastąpione przez terapię trójlekową z udziałem telaprewiru, jest terapia dwulekowa peg-IFN α (1a lub 1b) z rybawiryną. Jest to terapia jednocześnie najskuteczniejsza (do czasu wprowadzenia inhibitorów proteazy serynowej), najczęściej stosowana oraz zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz najtańsza.

Jako dodatkowy komparator można rozważyć drugi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy serynowej – boceprewir, lek o bardzo zbliżonych wskazaniach, który, w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, będzie stanowił początkowo jedyną konkurencję dla telaprewiru. Lek ten nie jest jednak obecnie refundowany, więc przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności telaprewiru, będzie ograniczona.

W tabelach poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące leczenia przewlekłego WZW C, pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i aktualnego wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.) oraz wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych aktualnie finansowanych w leczeniu przewlekłego WZW C w Polsce.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłego WZW C (genotyp 1 wzw C – o ile podano)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
REKOMENDACJE POLSKIE		
Polska	Polska Grupa Ekspertów HCV, 2011	Standardowo: terapia dwulekowa - IFN (zwłaszcza pegylowany) w połączeniu z rybawiryną Nowe opcje: <ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa: peg-IFN α + rybawiryna + boceprewir • terapia trójlekowa: peg-IFN α + rybawiryna + telaprewir
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE		
USA	Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Standardem leczenia dla większości dotychczas nieleczonych pacjentów, zakażonych genotypem 1, jest leczenie skojarzone peg-IFN α i rybawiryną z boceprewirem lub telaprewirem [Klasa 1, Poziom A]. • U pacjentów, u których leczenie peg-IFN z rybawiryną nie było skuteczne, można rozważyć ponowną terapię tymi lekami w połączeniu z boceprewirem lub telaprewirem, w szczególności u pacjentów z nawrotem [Klasa 1, Poziom A]. • U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny można przeprowadzić monoterapię peg-IFN α [Klasa I, Poziom A]. • U pacjentów zakażonych genotypem 1, z wyrównaną marskością wątroby oraz prawidłowym poziomem neutrofilów i płytek należy rozważyć terapię z udziałem boceprewiru lub telaprewiru, w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w standardowych dawkach, przez 48 tyg. [Klasa I, Poziom B] • Peg-IFN α (lub – w niektórych przypadkach, IFN α) z rybawiryną powinni być leczeni pacjenci zakażeni genotypem 1 wirusa, zaliczający się do jednej z poniższych kategorii <ul style="list-style-type: none"> ○ oczekujący na przeszczep wątroby [Klasa 1, Poziom A] ○ wybrani pacjenci po przeszczepie wątroby [Klasa IIa, Poziom B] ○ z chorobą nerek [Klasa IIa, Poziom C] ○ ze współistniejącym zakażeniem HIV [Klasa I, Poziom B].
USA	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2011 Wytyczne zrewidowano po pojawieniu się nowych terapii - leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA – <i>direct-acting antiviral agents</i>) - w czasie, w którym dane dotyczące tych leków są jeszcze ograniczone. Wytyczne zawierają przegląd terapii aktualnie uważanych za optymalne w odniesieniu do pacjentów przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, lecz nie obejmują zagadnień wskazań do leczenia ani szczególnych subpopulacji pacjentów.	<p>W leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, dotychczas nieleczonych, jak i uprzednio leczonych terapią dwulekową rekomendowane są nowe leki: telaprewir i boceprewir.</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny (<i>prior null responders</i>), rekomendowany jest wyłącznie telaprewir.</p> <p>U pacjentów, u których w leczeniu inhibitorem proteazy nie uzyskano SVR, u których nastąpił przełom wirusologiczny lub nawrót, nie powinni być poddawani kolejnej terapii innym inhibitorem proteazy.</p>
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE WYDANE PRZED REJESTRACJĄ TELAPREWIRU I BOCEPREWIRU W UE I USA		
Europa	European Association for the Study of the Liver (EASL), 2011	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem leczenia przewlekłego WZW C jest połączenie peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną • W połączeniu z rybawiryną może być stosowany każdy z pegylowanych IFN α, tj. 2a i 2b (brak jednoznacznych dowodów przewagi któregośkolwiek z nich).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>Leczenie po nawrocie lub niepowodzeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii peg-IFN α i rybawiryną zasadniczo nie powinni być poddawani powtórnej terapii w tym schemacie (niskie odsetki powodzenia reterapii) • W/w pacjenci powinni oczekiwać na rejestrację nowych terapii, np. inhibitorów proteazy HCV w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną. • Można powtórzyć leczenie peg-IFN α i rybawiryną w przypadkach nagłych wskazań do terapii lub dowodów nieprawidłowości w poprzedniej terapii (skutkujących przyjęciem niewystarczającej dawki któregoś z leków) • Nie zaleca się prowadzenia terapii podtrzymującej niskimi dawkami peg-IFN α <p><u>Szczególne subpopulacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • współistniejące zakażenie HIV: standardowe leczenie takie jak w monoinfekcji HCV, przy innym dawkowaniu rybawiryny i w przypadku zakażenia genotypem 1 – możliwa konieczność wydłużenia czasu leczenia • współistniejące zakażenie HBV: standardowe leczenie takie jak w monoinfekcji HCV; w przypadku istotnego poziomu replikacji HBV wskazana jednoczesna terapia analogiem nukleozydu/nukleotydu • pacjenci hemodializowani: monoterapia peg-IFN; u wybranych pacjentów możliwość połączenia z dobranymi indywidualnie dawkami rybawiryny <p><u>Oczekiwane nowe terapie:</u> Przewiduje się, że telaprewir i boceprewir prawdopodobnie zostaną zarejestrowane w ciągu kilku najbliższych miesięcy przez EMA i FDA [co rzeczywiście nastąpiło], co radykalnie zmieni strategię leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV w krajach, w których te terapie będą dostępne.</p>
Australia	Australian Society for HIV Medicine (ASHM), 2010	<p><u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> Standardem jest leczenie peg-IFN w skojarzeniu z rybawiryną. Odsetki odpowiedzi na taką terapię są wyższe, niż w przypadku stosowania IFN niepegylowanych.</p>
Wielka Brytania	British HIV Association (BHIVA), 2010	<p><u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dla wszystkich genotypów leczenie powinno być prowadzone z zastosowaniem peg-IFN z rybawiryną; można zastosować erytropoetynę lub czynniki wzrostu, jeśli jest to wskazane, • dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy <u>nie odpowiedzieli na standardową terapię lub w nawrocie</u> są ograniczone; rozpatrując możliwość re-terapii należy wziąć pod uwagę szereg czynników determinujących prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi; kontynuacja leczenia z podwojeniem dawki peg-IFN ani leczenie podtrzymujące peg-IFN nie jest zalecane.
Wielka Brytania	PRODIGY*, 2010	<p>Do leczenia WZW C zarejestrowane są dwa schematy skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • peg-IFN α-2a w skojarzeniu z rybawiryną, • peg-IFN α-2b w skojarzeniu z rybawiryną.
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2010	<p>Leczeniem z wyboru osób z przewlekłym WZW C jest terapia skojarzona peg-IFN i rybawiryną. Świadczeniodawcy powinni zasięgać konsultacji ze specjalistami posiadającymi wiedzę w zakresie postępowania w zakażeniu WZW C, w szczególności na temat aktualnych postępów w dziedzinie terapii antywirusowych ostrego i przewlekłego zakażenia WZW C.</p>
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009	<p><u>Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u></p> <p>Zaleca się leczenie peg-IFN w skojarzeniu z rybawiryną, wyłącznie dla pacjentów, w przypadku których potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, w tym dla pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z niskim poziomem HCV RNA (<800 tys. j.m./ml). U pacjentów zakażonych genotypem 1 zaleca się dawkowanie rybawiryny w oparciu o ciężar ciała.</p> <p>Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z re-terapii, np. osoby z nawrotem, po wcześniejszej skutecznej terapii. W przypadku nieskuteczności leczenia nie zaleca się podtrzymującego leczenia peg-IFN.</p>
Finlandia	Finnish Medical Society Duodecim, 2008 (na podst. streszczenia w bazie National Guideline Clearinghouse)	<p>Leczenie obejmuje połączenie IFN α lub peg-IFN α z rybawiryną</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), 2008	Peg-IFN α z rybawiryną – skuteczność leczenia wynosi 50%; terapia zaaprobowana przez NICE
Wielka Brytania	Royal College of General Practitioners (RCGP), 2007	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualną praktyką jest leczenie skojarzone peg-IFN i rybawiryną, skuteczne w 40-80% przypadków, w zależności od genotypu (genotyp 1 – 38-50%; genotyp 1 z marskością wątroby – 20-30%). • Na rynku dostępne są 2 produkty (peg-IFN α-2b i peg-IFN α-2a), lecz nie przeprowadzono porównujących je badań. • Jeżeli nie można zastosować leczenia skojarzonego: monoterapia peg-IFN α-2a lub α-2b. • Niektórzy pacjenci mogą zdecydować się na odroczenie leczenia i pozostawanie pod „czujną obserwacją”, do czasu wynalezienia nowych terapii, akceptowalnych dla pacjenta (bardziej „przyjaznych” pacjentowi). <p><u>Leczenie w przypadku nieskuteczności lub nawrotu po pierwszym lub drugim kursie leczenia – dostępne opcje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponowne leczenie peg-IFN α i rybawiryną – pacjenci, którzy w pierwszej linii byli leczeni niepegylowanym IFN α i rybawiryną a bo IFN α (niepegylowanym) w monoterapii. • Ponowne leczenie peginterferonem α w wyższej dawce lub przez dłuższy czas w połączeniu z rybawiryną. • Włączenie do badania klinicznego testującego nowe leki.
Wielka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru dla pacjentów z przewlekłym WZW C jest peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną. [Zalecenie z poziomu A – na podst. co najmniej jednej metaanalizy, przeglądu systematycznego badań z randomizacją lub jednego RCT najwyższej jakości]. Skuteczność tej terapii u pacjentów zakażonych genotypem 1, definiowana jako uzyskanie SVR, kształtuje się w zakresie ok. 20-50% (wg różnych badań). Istnieją 2 marki peg-IFN α, które nie zostały bezpośrednio porównane w żadnym RCT. • Jako wskaźnik klirensu wirusa należy używać SVR [Zalecenie z poziomu B] • Leczenie peg-IFN α i rybawiryną pacjentów zakażonych genotypem 1 powinno być prowadzone przez 48 tyg. [B] • U pacjentów zakażonych genotypem 1, u których nie uzyskano wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) w 12 tygodniu leczenia należy rozważyć przerwanie leczenia [A] • U pacjentów zakażonych genotypem 1, u których uzyskano EVR w 12-tym tygodniu leczenia należy kontynuować leczenie przez 48 tygodni. U tych, którzy w 24 tyg. nadal stwierdza się obecność HCV RNA należy rozważyć przerwanie leczenia. • Pacjenci z łagodnym przewlekłym WZW C są kandydatami do leczenia peg-IFN w skojarzeniu z rybawiryną. • W następujących, szczególnych subpopulacjach pacjentów również zalecono rozważenie leczenia skojarzonego IFN α i rybawiryną: chorzy na łagodne przewlekłe WZW C [B], chorzy z trwale normalnym poziomem ALT [A], chorzy ze współistniejącym zakażeniem HIV (u pacjentów zakażonych genotypem 1 – przerwanie leczenia w przypadku braku EVR w 12 tyg.) [A], chorzy ze współistniejącym przewlekłym zakażeniem HBV [C], pacjenci leczeni w programach dla uzależnionych od narkotyków [C]. • Leczenie peg-IFN i rybawiryną nie powinno być stosowane u kobiet w ciąży. • Pacjenci z niewydolnością nerek powinni być leczeni IFN w monoterapii [D]. • U pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie należy wykluczać możliwości leczenia przewlekłego WZW C [B]. <p><u>Leczenie w przypadku nawrotu lub niepowodzenia terapii pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, którzy przeszli nieskuteczne leczenie niepegylowanym IFN z rybawiryną, należy rozważyć powtórzenie leczenia peg-IFN z rybawiryną [D]. • Następujące terapie <u>nie są zalecane</u> w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C, bez względu na linię leczenia i skuteczność wcześniejszych terapii: amantadyna dodana do peg-IFN w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną; monoterapia rybawiryną; interleukina 12 [C]. <p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą (marskością wątroby lub zaawansowanym zwłóknieniem):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć leczenie peg-IFN z rybawiryną, o ile nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania [A].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Skuteczność u pacjentów zakażonych genotypem 1: 20-30%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby spowodowaną HCV mogą odnieść korzyść z leczenia IFN, w postaci zmniejszenia ryzyka rozwinięcia HCC. Nie określono jednak optymalnego czasu trwania takiej terapii [A]. • Dane dotyczące leczenia pacjentów z zakażeniem HCV i niewyrównaną marskością wątroby są niewystarczające do sformułowania rekomendacji. • Pacjenci, u których planowany jest przeszczep wątroby nie powinni być poddawani leczeniu przeciwwirusowemu w okresie poprzedzającym przeszczep ani w okresie okołoperacyjnym, z wyjątkiem leczenia w ramach badań klinicznych [D]. • Można rozważyć zastosowanie leczenia przeciwwirusowego po przeszczepieniu wątroby, w celu uzyskania klirensu HCV u osób, u których nastąpił nawrót choroby wątroby związanej z zakażeniem HCV [D].
Europa	Konsensus europejskich towarzystw naukowych, 2005	<u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV</u> : leczeniem z wyboru jest połączenie peg-IFN α z rybawiryną
USA	New York State Department of Health, 2005	<p>Leczeniem z wyboru przewlekłego WZW C jest terapia skojarzona peg-IFN i rybawiryną.</p> <p>Pacjenci zakażeni genotypem 1 powinni być leczeni przez 48 tygodni.</p> <p>Leczenie peg-IFN i rybawiryną należy proponować również chorym ze współistniejącym zakażeniem HIV, o ile nie ma przeciwwskazań.</p> <p>Powtórzenie leczenia peg-IFN z rybawiryną jest rekomendowane w przypadku pacjentów uprzednio niewłaściwie leczonych.</p> <p>Zdecydowanie zalecane jest również rozważenie re-terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub u których wystąpił nawrót zakażenia po leczeniu przeciwwirusowym innym, niż skojarzona terapia peg-IFN i rybawiryną.</p>

Podsumowanie: Standardem leczenia rekomendowanym przez prezentowane wyżej światowe organizacje jest podanie pacjentom peg-IFN α w połączeniu z rybawiryną. Oba rodzaje peg-IFN α 2a i 2b są równie skuteczne i żadne wytyczne nie przychylają się do preferowania któregoś z nich. Jedynie wybranym grupom pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii skojarzonej można zaproponować leczenie IFN α w monoterapii. Jednocześnie w wybranych grupach pacjentów, u których pozwalają na to parametry kliniczne, należy zdecydować się na odroczenie leczenia, prowadzić czujną obserwację stanu klinicznego w oczekiwaniu na bardziej innowacyjne terapie. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV rekomenduje się takie postępowanie jak w zakażeniu samym HCV (peg-IFN α w połączeniu z rybawiryną). W rekomendacjach czterech z analizowanych Towarzystw pojawia się stanowisko dotyczące nowych leków, jakim są inhibitory proteaz. Wg AASLD (USA) i Departamentu of Veteran Affairs Hepatitis C (USA) jest to leczenie rekomendowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłym WZW typu C wywołanym HCV o genotypie 1 oraz w przypadku pacjentów, u których leczenie peg-IFN z rybawiryną nie było skuteczne. Wg EASL (Europa, wytyczne wydane przed rejestracją w EMA i FDZ) jest to leczenie rekomendowane w przypadku pacjentów, u których leczenie peg-IFN z rybawiryną nie było skuteczne. Wtedy można rozważyć ponowną terapię tymi lekami w połączeniu z boceprewirem lub telaprewirem, w szczególności u pacjentów z nawrotem.

* - wcześniej znane jako: *Clinical Knowledge Summaries*
 Data ostatniego wyszukiwania: 16.07.2012 r.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu wirusowe zapalenie wątroby typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Peg-IFN i rybawiryna. Natomiast w wybranych przypadkach, gdy zastosowanie tej technologii było niemożliwe, dopuszczano inne IFN i schematy terapeutyczne.	Terapia dwulekowa: peg-IFN i rybawiryna	Dotychczas stosowana technologia jest tańsza od proponowanej, aczkolwiek posiada znacznie gorszą skuteczność	Terapia trójlekowa – peg-IFN plus rybawiryna plus inhibitor proteazy	Rekomendowane jest terapia trójlekowa: peg-IFN plus rybawiryna plus inh bitor proteazy
[REDAKTOWANE]	Aktualnie stosowanym postępowaniem u chorych zakażonych wszystkimi genotypami HCV, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątrobowego i genotypu SNP rs 12979860 jest terapia dwulekowa z zastosowaniem IFN α w skojarzeniu z rybawiryną. Najbardziej preferowanymi z IFN z racji skuteczności i wygody stosowania są peg-IFN typu α -2a i α -2b. Zgodnie z posiadaną przez mnie wiedzą NFZ finansuje rocznie około 3000 kuracji 48-tyg. Ten rodzaj terapii wiąże się ze znaczącym odsetkiem przedterminowych zakończeń z racji działań niepożądanych oraz stosowania tzw. futility rules (zasady bezcelowości – gdy w określonym czasie brak jest wystarczającej odpowiedzi na leczenie). Ponadto zakażeni genotypem 1, którzy posiadają niską wiramię i uzyskają tzw. szybką odpowiedź wirusologiczną (RVR), a także zakażeni genotypem 1, 2 lub 3 mogą otrzymać krótszą terapię – 24 tyg. (w niektórych przypadkach może być ono nawet 16 tyg.). Z tego względu faktyczna liczba leczonych rocznie wynosi zapewne około 4000.	<u>Upřednio leczenia nieskutecznie:</u> Dzięki wprowadzeniu wnioskowanej technologii zastąpiona zostanie częściowo (u chorych z genotypem 1) terapia dwulekowa z zastosowaniem IFN α i rybawiryny. <u>Upřednio nieleczeni:</u> Dzięki wprowadzeniu wnioskowanej technologii zastąpiona zostanie częściowo (u chorych z genotypem 1) terapia dwulekowa z zastosowaniem IFN α i rybawiryny.	Upřednio leczenia nieskutecznie: Terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu α i rybawiryny. Upřednio nieleczeni: Terapia dwulekowa z zastosowaniem IFN α i rybawiryny.	<u>Upřednio leczenia nieskutecznie:</u> Terapia dwulekowa z zastosowaniem m peg-IFN α i rybawiryny. <u>Upřednio nieleczeni:</u> Terapia dwulekowa z zastosowaniem m peg-IFN α i rybawiryny.	<u>Upřednio leczenia nieskutecznie:</u> Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru jest zalecana jako standard postępowania u zakażonych genotypem 1 HCV dorosłych w rekomendacjach niemal wszystkich europejskich narodowych grup eksperckich lub hepatologicznych towarzystw naukowych, w tym w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2011 [Halota W, et al. Zakażenia 2011, 3: 3-6]. Została ona uwzględniona również w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010 [Craxi A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245-264], a także w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku 2011 [Ghany MG i wsp. Hepatology 2011; 54: 1433-44]. Grupa chorych upřednio leczonych nieskutecznie z zastosowaniem terapii dwulekowej jest w tych rekomendacjach szczególnie polecana do terapii trójlekowej z racji niskiego prawdopodobieństwa uzyskania SVR w przypadku reterapii dwulekowej. <u>Upřednio nieleczeni:</u> Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru jest zalecana jako standard postępowania u zakażonych genotypem 1 HCV dorosłych w rekomendacjach niemal wszystkich europejskich narodowych grup eksperckich lub hepatologicznych towarzystw naukowych, w tym w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2011 [Halota W, et al. Zakażenia 2011, 3: 3-6]. Została ona uwzględniona również w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010 [Craxi A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245-264], a także w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku 2011 [Ghany MG i wsp. Hepatology 2011; 54: 1433-44]. Grupa chorych nieleczonych posiadających genotyp CT lub TT (w przeciwieństwie do proponowanej grupy wyłącznie TT) jest szczególnie polecana do terapii trójlekowej z racji niskiego prawdopodobieństwa uzyskania SVR w przypadku podjęcia terapii dwulekowej.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Szczegółowymi informacjami na ten temat dysponuje zapewne NFZ.				
[REDAKTOWANE]	„Terapia dwulekowa: pegylowany interferonu alfa 2 i rybawiryna, stosowana zarówno u pacjentów nieleczonych jaki i leczonych nieskutecznie. Inne rodzaje interferonów stosowane są niezwykle rzadko, wybranych sytuacjach klinicznych [...]”.	Terapia dwulekowa - pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna	Terapia dwulekowa: pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna – zarówno w terapii pierwszorazowej jak i w reterapii	„Terapia dwulekowa: pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna – jedyna obecnie dostępna terapia i leczenia WZW typu C zarówno u nieleczonych jaki i leczonych nieskutecznie. Dotychczas inne terapie nie były stosowane”.	Terapia trójlekowa: pegylowany interferon alfa 2, rybawiryna i inhibitory proteazy. Na podstawie wytycznych: - Polskiej Grupy Ekspertów HCV - Rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) - Rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą
[REDAKTOWANE]	- Terapia dwulekowa: pegylowany interferonu alfa 2 i rybawiryna. Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia są leczeni tą metoda. - Interferon naturalny i rybawiryna u pacjentów ze znacznie zaawansowanym włóknieniem (marskością Child A)” - Nowoczesne terapie trój-, czterolekowe, terapie dwu, trzy lekowe bez interferonu - niewielka liczba pacjentów (100-200 osób w skali kraju) uczestnicząca w grantach badawczych sponsorowanych przez grupy badawcze.	- Terapia dwulekowa - pegylowany interferon alfa 2a i alfa 2b z rybawiryną - Interferon naturalny z rybawiryną - Rybawiryna (monoterapia).	- Terapia dwulekowa - pegylowany interferon alfa 2 z rybawiryną Ekspert wyraził wątpliwości: „względnie tania terapia dwulekowa, generuje ogromny odsetek niepowodzeń terapeutycznych (ok. 50%) i jest bardzo mało skuteczna w reterapii. W ujęciu medycznym, społecznym i ostatecznie	Terapia dwulekowa - pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna	- Polska Grupa Ekspertów HCV - Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątroby (AASLD) - Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
			ekonomicznym jest więc niesłuchanie droga, ale w dłuższej perspektywie czasowej”		

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – produkty lecznicze dostępne bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach programu lekowego B.2.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)							
Peginterferon α-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990881192	1074.1, Peginterferon α 2a	664,99	711,54	650,03
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990881260		810	866,7	866,7
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718		664,99	711,54	650,03
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817		810	866,7	866,7
Peginterferon α-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferon α 2b	297	317,79	317,79
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039219		712,8	762,7	762,7
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039318		475,2	508,46	508,46
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039417		891	953,37	953,37
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039516		594	635,58	635,58
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1577,26	1687,67	1687,67
Interferonum α-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonum α recombina- tum 2a	50,33	53,85	53,85
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		100,67	107,72	107,72
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		150,99	161,56	161,56
Interferonum α-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, Interferonum α recombina- tum 2b	419,58	448,95	448,95
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858118		302,1	323,25	323,25
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858217		503,49	538,73	538,73
Interferonum α	Aferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferonum α	105,84	113,25	113,25
	Aferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	226,5	226,5

Tabela 10. Zarejestrowane wskazania produktów leczniczych aktualnie refundowanych w programie zdrowotnym/lekowym Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Wskazania zarejestrowane (dla WZW C u dorosłych)	Komentarz analityka
Ribawirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	<p><u>Leczenie skojarzone trójlekowe</u> Preparat Rebetol, w skojarzeniu z boceprewirem i peg-IFN α-2b, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem preparatu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peg-IFN α-2b i boceprewiru.</p> <p><u>Schemat dwulekowy</u> Preparat Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peg-IFN α-2b lub IFN α-2b. Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii. W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem preparatu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego IFN α-2b i peg-IFN α-2b. Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania preparatu Rebetol z innymi postaciami IFN (tj. nie α-2b).</p>	<p>Rybawiryna zalecana wyłącznie z peg-IFN α-2b bądź IFN α-2b (podkreślony brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania z innymi postaciami IFN).</p> <p>W schemacie trójlekowym rybawiryna (wraz z peg-IFN α-2b) wskazana w skojarzeniu z boceprewirem (brak wskazania na telaprewir).</p>
Peginterferonu α -2a	<p>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml</p> <p>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml</p> <p>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml</p> <p>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml</p>	<p>Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV. Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną. Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.</p>	<p>Peg-IFN α-2a wskazany w skojarzeniu z rybawiryną, pomimo że rybawiryna wskazana wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem α-2b bądź interferonem α-2b.</p>
Peginterferonu α -2b	<p>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml</p> <p>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml</p> <p>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml</p> <p>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml</p> <p>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby. Najlepszym sposobem stosowania produktu PegIntron w tym wskazaniu jest skojarzone leczenie z rybawiryną. Skojarzone leczenie wskazane jest u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie IFN α w monoterapii. Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.</p>	<p>Peginterferon α-2b wskazany w skojarzeniu z rybawiryną (zgodnie ze wskazaniem rybawiryny)</p>
Interferonum α -2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	W leczeniu dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C,	Interferon α -2a wskazany w skojarzeniu

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby. Skuteczność IFN α -2a w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C zwiększa się, jeśli stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną . Roferon-A w monoterapii powinno się stosować głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.	z rybawiryną, pomimo że rybawiryna wskazana wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem α -2b bądź interferonem α -2b.
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml		
Interferonum α -2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA). Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną .	Interferon α -2b wskazany w skojarzeniu z rybawiryną (zgodnie ze wskazaniem rybawiryny).
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml		
Interferonum α	Aferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	Choroby wirusowe – przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C	W ChPL podano dawkowanie także w skojarzeniu z rybawiryną, pomimo że rybawiryna wskazana wyłącznie w skojarzeniu z peg-IFN α -2b bądź IFN α -2b.
	Aferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml		

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym rybawiryna może być stosowana wyłącznie z peg-IFN alfa-2b bądź peg-IFN alfa-2b w terapii dwulekowej. W terapii trójlekowej może być zaś stosowana dodatkowo z boceprewirem. Należy zauważyć, że zarówno interferon alfa 2a, pegylowany interferon alfa 2a, jak, interferon alfa i telaprewir są zarejestrowane w skojarzeniu z rybawiryną.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla leczenia chorych z przewlekłym WZW-C telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną w analizie wnioskodawcy wskazano obecną standardową terapię, tj. leczenie peg-IFN z rybawiryną, przedstawiono również porównanie z drugą dostępną terapią trójlekową, dotychczas nier refundowaną, w skład której wchodzi boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 11.

Wybrany komparator nr 1 stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, obecnie jest refundowany w ramach programu lekowego B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, w pierwszej linii leczenia. W przypadku niemożności zastosowania peg-IFN α stosowany jest IFN rekombinowany α , możliwe jest także leczenie IFN naturalnym w przypadku m.in. niepowodzenia terapeutycznego po leczeniu peg-IFN lub IFN rekombinowanym (z potwierdzoną celowością ponownego rozpoczęcia leczenia). Ponieważ telaprewir może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z peg-IFN, pacjenci niekwalifikujący się do podania peg-IFN nie stanowią populacji docelowej dla tego leku, wobec czego schematy z niepegylowanymi IFN nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej terapii.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1: Peg-IFN α w skojarzeniu z rybawiryną	Standardowa terapia refundowana w populacji docelowej	Wybór zasadny, najczęściej stosowany komparator.
Komparator 2: Boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną	Lek o podobnym mechanizmie działania	Wybór dyskusyjny, ze względu na brak dobrej jakości bezpośrednich badań porównawczych z telaprewirem. Możliwe są jedynie porównania pośrednie przez wspólny komparator (terapia dwulekowa), jednakże brak jest badań dla obu technologii, które dotyczyłyby wspólnej populacji.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił szereg przeglądów systematycznych, które zestawiono w tabeli poniżej. W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo telaprewiru w leczeniu WZW-C, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2011-2012 w języku polskim lub angielskim w bazach Cochrane, PubMed i Ovid (Embase). Oprócz przeglądów systematycznych wskazanych przez wnioskodawcę, odnaleziono dodatkowo dwa przeglądy: Mathews 2012 i Cooper 2012.

Z odnalezionych przeglądów systematycznych na temat telaprewiru wynika, że telaprewir w połączeniu z terapią standardową charakteryzuje się wyższą skutecznością uzyskania SVR we wszystkich badanych grupach pacjentów w porównaniu z terapią standardową. Skuteczność telaprewiru i boceprewiru w terapii trójlekowej jest porównywalna.

Stosowanie telaprewiru wiąże się z większym nasileniem występowania działań niepożądanych w porównaniu z terapią standardową. Poza tym niepowodzenie terapii telaprewirem może wiązać się powstawaniem nowych bardziej opornych szczepów HCV, które mogą stanowić realne zagrożenie dla powodzenia kolejnych terapii. W związku z powyższym konieczne jest precyzyjne wybieranie chorych do leczenia schematem trójlekowym z zastosowaniem telaprewiru

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną telaprewiru w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Matthews 2012, nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Cel: przegląd literatury dotyczącej telaprewiru w zakresie jego właściwości chemicznych, mechanizmu działania, oporności, właściwości farmakodynamicznych, farmakokinetycznych, interakcji, skuteczności klinicznej, koinfekcji HIV, farmakogenomiki, działań niepożądanych, farmakoekonomiki oraz dawkowania. Synteza wyników: jakościowa – przegląd systematyczny Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1975 - styczeń 2012	Populacja: chorzy z HCV genotyp 1 Interwencja: telaprewir Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Metodyka: badania kliniczne, badania z randomizacją. Inne: publikacje w języku angielskim	Włączone badania: na podstawie przeglądu systematycznego do analizy włączono 85 publikacji. Kluczowe wyniki: 1. Zastosowanie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie SVR w porównaniu z terapią standardową (peg-IFN α + rybawiryna) w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych. 2. Pacjenci z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia uzyskali wyższy wskaźnik SVR i można u nich stosować terapię dwulekową w krótszym schemacie. 3. U pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia terapią dwulekową (peginterferon + rybawiryna) terapia trójlekowa zwiększa możliwość osiągnięcia SVR, zwłaszcza wśród pacjentów z nawrotem zakażenia. 4. Podawanie telaprewiru związane jest z wysokim kosztem, występowaniem wielu poważnych działań niepożądanych (anemia, wysypka) oraz z wysokim ryzykiem interakcji z innymi lekami. Wnioski autorów przeglądu: Telaprewir jest ważnym uzupełnieniem terapii dwulekowej przewlekłego zakażenia HCV genotyp 1. W związku z wysokim kosztem terapii trójlekowej będzie ona prawdopodobnie stosowana u pacjentów z niską odpowiedzią na terapię dwulekową.
Cooper, 2012, nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru oraz boceprewiru w terapii skojarzonej z peg-IFN α oraz rybawiryną Synteza wyników: jakościowa i ilościowa – przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 3 października 2011	Populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii peg-IFN α z rybawiryną Interwencja: boceprewir i telaprewir Komparatory: placebo w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną Punkty końcowe: SVR Metodyka: badania kliniczne II i III fazy randomizowane, kontrolowane placebo Inne:	Włączone badania: 10 badań randomizowanych (4 badania dotyczące boceprewiru i 6 badań dotyczących telaprewiru) Kluczowe wyniki: 1. Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy skutecznością telaprewiru i boceprewiru w przewlekłym zakażeniu HCV genotyp 1, zarówno wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (RR 1,14, 95% CI 0,93-1,37, P=0,20) jak i pacjentów wcześniej leczonych (RR 0,81, 95% CI 0,52-1,23, P=0,30). 2. Wykazano również zbieżność w wynikach pomiędzy obiema terapiami w zakresie: nawrotów zakażenia u pacjentów wcześniej nieleczonych (RR 0,80, 95% CI 0,18-3,45, P=0,77) i pacjentów wcześniej leczonych (RR 1,71, 95% CI 0,90-3,24, P=0,10), konieczności przerwania terapii u pacjentów wcześniej nieleczonych (RR 0,80, 95% CI 0,28-2,29, P=0,72) oraz wcześniej leczonych (RR 0,88, 95% CI 0,69-1,12, P=0,30). 3. Do najczęściej występujących działań niepożądanych stosowania telaprewiru zaliczono wysypkę i świąd, a boceprewir – neutropenię. Wnioski autorów przeglądu: Telaprewir i boceprewir mają porównywalną skuteczność w kategoriach: odpowiedzi wirusologicznej, nawrotów zakażenia, konieczności przerwania terapii u pacjentów leczonych standardowym schematem dawkowania.
Dang, 2012, uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: Ocena efektywności przeciwwirusowej telaprewiru u pacjentów nieleczonych oraz chorych, którzy nie uzyskali SVR podczas wcześniejszej terapii Synteza wyników: jakościowa i ilościowa – przegląd systematyczny z metaanalizą	Populacja: chorzy obu płci, bez względu na wiek i pochodzenie, z WZV C genotyp 1. Interwencja: telaprewir bez względu na dawkę, okres podawania, podawana samodzielnie lub w skojarzeniu Komparatory: brak interwencji, placebo lub inna interwencja Punkty końcowe: Głównym punktem końcowym	Włączone badania: Do analizy włączono 5 badań z randomizacją: Reesink 2006, Forestier 2007, PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010). Kluczowe wyniki: 1. Wykazano istotną przewagę telaprewiru w terapii zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych (RR, 1,32; 95% CI, 1,08-1,60) jak i wcześniej leczonych (p<0,0001). 2. Monoterapia telaprewirem oraz terapia dwulekowa wydają się nieskuteczne w odniesieniu do pacjentów wcześniej nieleczonych. 3. Terapia trójskładnikowa telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN 2a oraz rybawiryną wydaje się efektywna w obu grupach pacjentów (wcześniej leczonych oraz wcześniej nieleczonych). 4. Działanie telaprewiru łączy się z wyższym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych (RR, 1,45; 95%CI, 1,00-2,10) oraz ryzykiem przerwania terapii w związku z wystąpieniem działań niepożądanych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do 8 września 2010.</p>	<p>była odpowiedź wirusologiczna definiowana jako redukcja wykrywalnego RNA HCV (z włączeniem SVR i końcowej odpowiedzi na leczenie [ETR, z ang. end of treatment response]). Dodatkowo oceniano także bezpieczeństwo oraz częstość przerwania leczenia.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z randomizacją.</p>	<p>(RR, 2,23; 95% CI, 1,40-3,55). 5. Optymalne dawkowanie leków u pacjentów, wcześniej nieleczonych, z nawrotem zakażenia oraz z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie opisane zostało jako 12 tygodni terapii trójlekowej (telaprewir, peg-IFN α, rybawiryra) a następnie 12 tygodni terapii dwulekowej (peg-IFN α, rybawiryra), razem 24 tygodnie terapii (T12PR24).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryra jest efektywną terapią u pacjentów z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w odniesieniu do SVR, pomimo iż wiąże się z dużą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Schemat T12PR24 może być optymalnym standardem leczenia dla WZW C. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań RCT w celu oceny długotrwałych efektów działania telaprewiru.</p>
<p>Klibanov 2011, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak finansowania komercyjnego. <u>Wingate University, Wingate, Północna Karolina, USA</u></p>	<p>Cel: Przegląd danych literaturowych na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz efektywności klinicznej telaprewiru</p> <p>Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Styczeń 1996 – Lipiec 2011.</p>	<p>Populacja: nie sprecyzowano.</p> <p>Interwencja: nie sprecyzowano.</p> <p>Komparatory: nie sprecyzowano</p> <p>Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: nie sprecyzowano.</p>	<p>Włączone badania: Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: Forestier 2007 i Reesink 2006. II faza: C208 (Marcellin 2011), C209 (Foster 2010), C210 (Benhamou 2010), Lawitz 2008, PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009), PROVE3 (McHutchison 2010) i Study110 (Sulkowski 2011). III faza: ADVANCE (Jacobson 2011), ILLUMINATE (Sherman 2010) i REALIZE (Zeuzem 2011).</p> <p>Kluczowe wyniki: 1. W porównaniu ze standardową 48 tygodniową terapią skojarzoną peg-IFN α z rybawiryra, terapia trójlekowa z telaprewirem znacznie poprawiła odsetek uzyskiwanej SVR wśród pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1. 2. Długość terapii została skrócona u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których nie wykrywa się HCV RNA w 4 i 12 tygodniu terapii. 3. Terapia wykazuje dużą skuteczność w odniesieniu do pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, jednakże czas leczenia u tych pacjentów powinien wynosić 48 tygodni nawet w przypadku niewykrywalnego HCV RNA w 4 i 12 tygodniu terapii. 4. Ograniczeniem terapii trójlekowej z telaprewirem jest wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (głównie wysypka, świąd i anemia)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Telaprewir jako bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy może spełnić istotną rolę w polepszeniu opieki zdrowotnej nad chorymi z HCV.</p>
<p>Smith 2011, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena stosowania telaprewiru w leczeniu WZW C.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1996 – styczeń 2011.</p>	<p>Populacja: WZW typu C.</p> <p>Interwencja: telaprewir</p> <p>Komparatory: nie sprecyzowano</p> <p>Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: nie sprecyzowano.</p>	<p>Włączone badania: Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: Forestier 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006 i Suzuki 2009. II faza: PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010). III faza: ADVANCE (Jacobson 2010), ILLUMINATE (Sherman 2010) i REALIZE (Vertex Pharmaceuticals).</p> <p>Kluczowe wyniki: Ostateczne wyniki z faz II określają 2 najbardziej zaawansowane leki, telaprewir oraz boceprewiru, wskazując, że dodanie tych proteaz NS3/4A do pegylowanego interferonu i rybawiryry znacząco zwiększa szanse uzyskania SVR u chorych z HCV genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby. Monoterapia swoiście celowanym przeciwwirusowym lekiem nie jest odpowiednia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: 12-tygodniowy cykl leczenia telaprewirem i rybawiryra powoduje zwiększenie częstości występowania SVR zarówno wśród chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii w kierunku WZW C genotyp 1 w porównaniu do standardowej terapii. Telaprewir może skrócić okres leczenia rybawiryra u chorych z poszerzoną szybką odpowiedzią na leczenie, jednakże jego skuteczność w praktyce klinicznej może być ograniczona z uwagi na mutacje wirusowe, działania niepożądane oraz wysoki odsetek przedwczesnych przerwania terapii.</p>
<p>Tungol 2011, uwzględniono w analizie</p>	<p>Cel: Przegląd badań klinicznych III fazy dotyczących telaprewiru i boceprewiru oraz zestawienie</p>	<p>Populacja: chorzy przewlekłe zakażeni HCV, wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (z częścią)</p>	<p>Włączone badania: Telaprewir: ADVANCE (Jacobson 2011), ILLUMINATE (Sherman 2011) i REALIZE (Zeuzem 2011). Boceprewir: SPRINT-2 (Poordad 2011) i RESPOND-2 (Bacon 2011).</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak finansowania komercyjnego	dostępnych strategii leczenia HCV w oparciu o dane kliniczne i kosztowe. Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do 15 września 2011.	odpowiedzią oraz z brakiem odpowiedzi wirusologicznej (tylko telaprewir)) Interwencja: telaprewir i boceprewir Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo. Metodyka: badania kliniczne, badania z randomizacją. Inne: publikacje w języku angielskim	Kluczowe wyniki: 1. Oba leki (telaprewir i boceprewir) wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z terapią standardową (peg-IFN + rybawiryna). 2. Oba leki wykazały wyższą skuteczność niż terapia standardowa nawet w odniesieniu do pacjentów wcześniej leczonych z niepowodzeniem. 3. Do działań niepożądanych obu leków zaliczyć można występowanie anemii, interakcji z innymi lekami, wysypki skórne oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Wnioski autorów przeglądu: Pomimo znacznych korzyści klinicznych, leczenie inhibitorami proteazy wiąże się z niekorzystnym profilem działań niepożądanych oraz przestrzegania zaleceń lekarskich z uwagi na obciążenie chorego liczbą przyjmowanych tabletek. Z tego powodu właściwe strategie zarządzania w leczeniu WZW C są niezbędne w celu zapewnienia chorym optymalnych korzyści z leczenia.
Fowell 2010, uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: Analiza farmakologii, farmakokinetyki oraz badań I, II i III fazy dotyczących telaprewiru Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do marca 2010.	Populacja: nie sprecyzowano. Interwencja: telaprewir. Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo. Metodyka: nie sprecyzowano Inne: publikacje w j. angielskim	Włączone badania: Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: Forestier 2007, Kieffer 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006 i Sarrazin 2007. II faza: C208 (Marcellin 2009a), C209 (Benhamou 2009), C210 (Foster 2009), PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010). III faza: ADVANCE, ILLUMINATE i REALIZE – w badania przedstawiono jedynie charakterystykę metodyki badań III fazy, bez podania referencji. Kluczowe wyniki: 1. Zastosowanie telaprewiru w terapii trójlekowej zakażenia HCV (12 tygodni terapii telaprewir + peg-IFN α + rybawiryna oraz 12 tygodni terapii peg-IFN α +rybawiryna) znacznie obniżyło poziom SVR u pacjentów wcześniej nieleczonych, a także u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w krótszym czasie. 2. Stosowanie telaprewiru związane jest ze zwiększeniem się ilości działań niepożądanych oraz nietolerancją na lek. 3. Niepowodzenie terapii trójlekowej wiąże się z wystąpieniem bardziej opornych szczepów HCV, co może sprawiać poważne trudności w dalszej terapii tych pacjentów. W takim przypadku terapia wielolekowa telaprewirem z innym lekiem przeciwwirusowym w kierunku HCV. 4. Konieczność kontynuacji leczenia peg-IFN i rybawiryną oznacza, że chorzy z niewyrównaną marskością wątroby lub niewydolnością nerek nie uzyskują dodatkowych korzyści zdrowotnych z terapii telaprewirem. 5. Podsumowując telaprewir wykazuje skuteczność w kierunku leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, genotyp 1. Wnioski autorów przeglądu: Dalszych informacji powinny dostarczyć badania III fazy.
Gentile 2010, uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Università di Napoli 'Federico II', brak finansowania komercyjnego	Cel: Przegląd aktualnie dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano.	Populacja: nie sprecyzowano. Interwencja: nie sprecyzowano. Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo. Metodyka: nie sprecyzowano	Włączone badania: Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: Forestier 2007, Kieffer 2007 i Reesink 2006. II faza: C208 (Marcellin 2009a), C209 (Foster 2009), C210 (Behamou 2009), Lawitz 2008, PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009), PROVE3 (McHutchison 2009b) i Shiffman 2008. Kluczowe wyniki: I faza: Redukcja stężenia RNA HCV była wyższa w grupie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN w porównaniu do monoterapii tymi lekami. II faza: porównywano skuteczność uzyskania SVR w badaniach: PROVE1, PROVE2, PROVE3, Shiffman 2008, C208, C209, C210., Wnioski autorów przeglądu: Telaprewir posiada akceptowalny profil farmakokinetyczny i wydaje się być efektywnym lekiem przeciwwirusowym przeciw HCV, jednak niskie bariery genetyczne i pojawiające się szybko pod-czas monoterapii odmiany oporne zmniejszą jego skuteczność. Skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną jest bardziej efektywne, ale, mimo krótszego okresu leczenia, wiąże się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Lange 2010, uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: Omówienie potencjalnych związków mogących zostać wykorzystanych w STAT-C*, będące aktualnie przedmiotem badań klinicznych, w szczególności tych celowanych w białka HCV.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa - przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano.</p>	<p>Populacja: nie sprecyzowano.</p> <p>Interwencja: nie sprecyzowano.</p> <p>Komparatory: nie sprecyzowano.</p> <p>Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach.</p> <p>Metodyka: nie sprecyzowano.</p> <p>Inne: np. publikacja w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: Badania I fazy (telaprewir): Sarrazin 2007, Reesink 2006 (monoterapia telaprewirem); Forestier 2007, Lawitz 2008 (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną). Badania I fazy (boceprewir): Zeuzem 20051, Susser 2009 (monoterapia boceprewirem); Sarrazin 2007a1, Vermehren 20091 (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2b). Badania II fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną): Hézode 2009, McHutchison 20091, Marcellin 20091, Benhamou 20094, Foster 20092,3 (chorzy wcześniej nieleczeni); McHutchison 2010 (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby). Badania II fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną): Kwo 20091 (chorzy wcześniej nieleczeni), Schiff 2008 (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby). Badania III fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną): brak publ kacji. Badania III fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną): brak publ kacji.</p> <p>Kluczowe wyniki: Ostateczne wyniki z faz II określają 2 najbardziej zaawansowane leki, telaprewir oraz boceprewir, wskazując, że dodanie tych proteaz NS3/4A do peg-IFN i rybawiryny znacząco zwiększa szanse uzyskania SVR u chorych z HCV genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu standardowej terapii lub nawrocie choroby. Monoterapia swoście celowanym lekiem przeciwwirusowym nie jest odpowiednia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leki przeciwwirusowe w kierunku HCV w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną mogą podnieść odsetek SVR u chorych z HCV genotyp 1. Przyszłe próby kliniczne powinny zbadać, czy można uzyskać taki poziom SVR w kombinacji terapii samymi związkami STAT-C bez dawek IFN.</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 analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;
- wyszukiwanie materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w zakresie zakażeń HCV.

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy. Strategię wyszukiwania oparto na dwóch obszarach znaczeniowych:

- interwencja
- jednostka chorobowa,

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia była dwuetapowa, pierwsza część objęła dwa inhibitory proteazy wirusowej, bez ograniczenia na populację lub rodzaj badania (objęła zatem wszystkie potencjalne publikacje wtórne i pierwotne); druga część służyła wyszukiwaniu dodatkowych danych celem porównania pośredniego – objęła ona porównanie różnych peg-IFN, tu wprowadzono dodatkowe ograniczenie na rodzaj badania.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory) a także kryteria selekcji stanowią odpowiednio czułą strategię wyszukiwania w opinii Agencji.

W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie do dnia 10 września 2012 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1 HCV, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni oraz chorzy, którzy byli wcześniej leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie;	Brak (nie podano).	Kryterium włączenia dotyczące populacji, będące dosłownym przytoczeniem wskazań do stosowania zamieszczonych w ChPL Incivo, literalnie nie pokrywa się z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego – kryteria włączenia do programu definiują subpopulację spośród pacjentów spełniających kryteria rejestracyjne
Interwencja	Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną (ponieważ większość badań z randomizacją została przeprowadzana przed rejestracją ocenianych substancji i ustaleniem dawkowania, w ocenie należy uwzględnić również inne opisane schematy eksperymentalne celem wzmocnienia wnioskowania na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, oraz przedstawieniem rozumowania wyboru optymalnych schematów dawkowania);	Brak (nie podano).	Program lekowy stanowi zawężenie zakresu stosowania wnioskowanej interwencji
Komparatory	Standardowa optymalna terapia (peg-IFN oraz rybawiryna) lub boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym	Brak (nie podano).	Komparator zgodny z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Punkty końcowe	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna, szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.	Brak (nie podano).	Punkty końcowe poprawne w świetle zapisu projektu programu lekowego (dotyczy kryteriów oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania leczenia).
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Włączano także doniesienia konferencyjne lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych w stosunku do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania obserwacyjne i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych). Mając na uwadze konieczność wykonania porównania pośredniego między inhibitorami proteaz wirusowych włączano także próby z randomizacją porównujące różne peg-IFN α (2a i 2b) stosowane w skojarzeniu z rybawiryną	Brak (nie podano).	Typy badań poprawne.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji	Brak (nie podano).	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono pierwotne badania z randomizacją, w tym 8 badań porównujących telaprewir z terapią standardową (peg-IFN α + rybawiryna) (ADVANCE, C208, ILLUMINATE, Kumada 2012, PROVE1, PROVE2, ROVE3, REALIZE), 2 badania porównujące boceprewir z terapią standardową (SPRINT-1, SPRINT-2) i 4 badania porównujące terapię dwulekową z zastosowaniem peg-IFN α 2a z terapią dwulekową z zastosowaniem peg-IFN α 2b (Ascione 2012, IDEAL, Rumi 2010, Yenice 2006) oraz badania bez randomizacji, w sumie 13 badań porównujących trójlekową terapię z telaprewirem z terapią standardową (8 badań RCT + 5 badań bez randomizacji).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną telaprewiru.

W związku z tym, że boceprewir nie jest terapią refundowaną w Polsce, dalsze wnioskowanie odnosi się do porównania terapii telaprewirem ze standardową terapią dwulekową (peg-IFN α + rybawiryna).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pacjenci wcześniej nieleczeni				
<p>ADVANCE (Jacobson 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals T botec</p>	<p>- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy, - podwójnie zaślepienie, - wieloośrodkowe (123 ośrodki) - trójramienne - 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> grupa T12PR24/48: telaprewir + peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 12 tygodni grupa T8Pbo4PR24/48: telaprewir + peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 8 tygodni, następnie cztery tygodnie peg-IFN α-2a/rybawiryna + placebo grupa Pbo12PR48: peg-IFN α-2a/rybawiryna + placebo przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α-2a/rybawiryna przez 36 tygodni <p>Telaprewir podawany doustnie w dawce 750 mg co 8 godzin z jedzeniem, peg-IFN α-2a (Pegasys, Roche) podawany podskórnie raz na tydzień w dawce 180 μg, rybawiryna (Copegus, Roche) podawana doustnie w dawce 1000 mg/dzień (u chorych z masą ciała < 75 kg), oraz 1200 mg (masa ciała \geq 75); chorzy z grup T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48 spełniający kryterium braku RNA HCV w 4 oraz 12 tygodniu badania, kontynuowali leczenie terapią peg-IFN α-2a/rybawiryna do 24 tygodnia leczenia, chorzy niespełniający tego kryterium (tzn. z obecnym RNA HCV w 4 lub 12 tygodniu leczenia) otrzymywali dodatkowo leczenie peg-IFN α-2a/rybawiryna przez kolejne 36 tygodni, do 48 tygodnia leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zakażenie HCV-1 z objawami przewlekłego zapalenia wątroby potwierdzonego biopsją na rok przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani); wiek 18-70; brak zakażenia HBV (negatywny wyn k badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa); brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2; całkowita liczba neutrofilów \geq 1500/mm³, płytek krwi \geq 90000/mm³; stężenie hemoglobiny \geq 12 g/dl w przypadku kobiet, oraz \geq 13 g/dl w przypadku mężczyzn</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana marskość wątroby; inne schorzenia wątroby; obecny rak wątrobowokomórkowy</p> <p><u>Liczebność grup:</u> T12PR24/48 - 363; T8Pbo4PR24/48 - 364; Pbo12PR48 – 361 osób.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z brakiem obecności RNA HCV w 72 tygodniu badania, RVR, EVR, eRVR, ETR oraz 12 tygodni po ostatniej zaplanowanej dawce leków; odsetek chorych z nawrotem; odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia (z ang. virological failure)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>
<p>C208 (Marcellin 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals T botec</p>	<p>- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy II, - brak zaślepienia, - wieloośrodkowe (30 ośrodków) - czteroramienne - 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> grupa T8h12P2aR24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a/rybawiryna grupa T8h12P2bR24/48: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2b/rybawiryna grupa T12h12P2aR24/48: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2a/rybawiryna grupa T12h12P2bR24/48: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2b/rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawano w dawce 180 μg/tydzień wraz z rybawiryną w dawce 1000-1200 mg/dzień, natomiast peg-IFN α-2b podawano w dawce 1,5 μg/kg/tydzień wraz z rybawiryną w dawce 800-1200 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni; wiek 18-65 lat, stężenie RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml, liczba neutrofilów \geq 1500/mm³ oraz liczba płytek krwi \geq 100000/mm³, udokumentowany stan włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, wrotne włóknienie [z ang. portal fibrosis], włóknienie przesłowe [z ang. bridging fibrosis] lub marskość wątroby) w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, za pomocą biopsji wątroby lub elastografii krótkotrwałej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną, przyjmowanie narkotyków, potwierdzona marskość wątroby, podejrzenie innego istotnego schorzenia wątroby (włącznie z WZW B i rakiem wątrobowokomórkowy), zakażenie HIV, historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, w ocenie badaczy stanowiące zagrożenie bezpieczeństwa lub mogące utrudnić stosowanie się do procedur badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u> T8h12P2aR24/48 – 40; T8h12P2bR24/48 – 42; T12h12P2aR24/48 – 40; T12h12P2bR24/48 – 39 osób.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych uzyskujących SVR</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie RVR, EVR, ETR, brak wykrytego RNA HCV lub RNA HCV < 25 IU/ml w 20 oraz 24 tygodniu terapii; nawrót lub przełom choroby; ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ILLUMINATE (<i>Sherman 2011</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceutic als i Tibotec	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III - brak zaślepienia - wieloośrodkowe (74 ośrodki w Belgii, Holandii, USA w tym Puerto Rico) - dwuramienne - 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 lub 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna T12PR48 (aktywna kontrola): 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin (po posiłku), peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g/tydz., rybawiryna podawana w dziennej 1000 mg/dzień (m. c. < 75 kg) lub 1200 mg/dzień (m. c. \geq 75 kg)	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni (rozpoznanie na > 6 miesięcy przed wizytą skriningową); wykrywalne stężenie RNA HCV; wiek 18-70; lat ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV i antygenowi powierzchniowego HBV; całkowita liczba neutrofilów \geq 1500/mm ³ , płytek krwi \geq 9 \times 104/mm ³ ; stężenie Hb \geq 12 g/dl (kobiety) i \geq 13 g/dl (mężczyźni); biopsja wątroby wykonana do roku czasu przed wizytą skriningową lub prze-prowadzenie tego zabiegu podczas wizyty (z wyjątkiem pacjentów z wykonaną biopsją na > 1 rok, potwierdzającą marskość wątroby) <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana marskość wątroby; istotna klinicznie choroba wątroby o innej przyczynie; rak w aktywnym stadium (z wyjątkiem leczonego raka podstawnomórkowego) <u>Liczebność grup:</u> grupa T12PR24 – 162; grupa T12PR48 – 160 - osób	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z RVR, eRVR; ETR, odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia; odsetek chorych z nawrotem <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
Kumada 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III; - brak zaślepienia, Wieloośrodkowe (41 ośrodków w Japonii), - dwuramienne - 24 lub 48 tygodni leczenia + co najmniej 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> grupa T12P2bR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna grupa P2bR48 (kontrola): 48 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin, po posiłku (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan), peg-IFN α -2b podawany podskórnie w dawce 1,5 μ g/kg m.c. 1 \times tydzień (PegIntron, MSD, Tokyo, Japan), rybawiryna podawana w całkowitej dziennej dawce 600-1000 (w zależności od masy ciała; 2 dawki po 200-600 mg po śniadaniu i obiedzie)	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni; narodowość japońska; wiek 20-65 lat w momencie włączenia do badania; stężenie RNA HCV \geq 5,0 log ₁₀ IU/m; masa ciała > 40 kg i \leq 120 kg; brak ciąży i gotowości stosowania środków antykoncepcyjnych do 24 tygodni po zakończeniu leczenia; zgoda na hospitalizację przez 15 dni przed rozpoczęciem leczenia <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana marskość wątroby; zakażenie HBV; rak wątrobowokomórkowy lub inny nowotwór (obecny lub w wywiadzie); autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż HCV; depresja, schizofrenia, próby samobójcze (lub ich obecność w wywiadzie); przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny < 50 ml/min. na początku badania; stężenie hemoglobiny < 12 g/dl; liczba neutrofilów < 1500/mm ³ lub płytek krwi < 10 \times 104/mm ³ na początku badania; ciąża lub jej planowanie w trakcie badania <u>Liczebność grup:</u> grupa T12P2bR24 – 126; grupa P2bR48 – 63 - osoby	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z nawrotem lub przełomem; odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie; RVR, EVR, ETR, oraz ocena obecności RNA HCV w różnych punktach czasowych badania <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
Lawitz 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceutic als Inc.	- prospektywne badanie otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej; - brak zaślepienia; - jednoramienne; - wieloośrodkowe (2); - 28 dni leczenia + 12 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T4PR4/44: 4 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 44 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna (opcjonalna faza dodatkowa) Telaprewir podawany w dawce inicjującej 1250 mg, następnie 750 mg co 8 godz., peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g/tydz., rybawiryna podawana w dawce 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od m.c.)	<u>Kryteria włączenia:</u> przewlekłe zakażenie HCV-1; wykrywalne stężenie RNA HCV; wiek 18-65 lat; dobry stan zdrowia (ocena na podstawie wywiadu oraz podczas badania fizykalnego); zgoda na stosowanie dwóch metod antykoncepcji <u>Kryteria wykluczenia:</u> chorzy wcześniej leczeni z powodu HCV; przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α -2a lub rybawiryny; niewyrównana choroba wątroby lub jakakolwiek istotna choroba wątroby o innej przyczynie; marskość wątroby potwierdzona histologicznie; nadużywanie alkoholu w trakcie ostatnich 12 miesięcy; zakażenie HIV lub HBV; stwierdzenie obecności narkotyków w moczu <u>Liczebność grup:</u> T4PR4/44 – 12 osób	<u>Pierwszorzędowy:</u> ocena bezpieczeństwa <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR; RVR, oraz ocena stężenia RNA HCV w różnych punktach czasowych badania; ocena stężenia ALT i AST; analiza sekwencji HCV NS3/4A; farmakokinetyka

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PROVE1 (McHutchison 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceutic als Inc.	- prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II; - podwójnie zaślepienie; - czteroramienne; - wieloośrodkowe (37 ośrodków w USA) - 12, 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12PR12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna • Pbo12PR48 (kontrola): 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a po-dawany podskórnym w dawce 180 μ g/tydzień, rybawiryna w dawce 1000 mg/dzień (masa ciała < 75kg) lub 1200 mg/dzień (masa ciała \geq 75kg)	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1), wcześniej nieleczeni; wiek 18-65 lat; negatywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV oraz HIV (typu 1 i 2); liczba neutrofilów \geq 1500/mm³ oraz liczba płytek krwi \geq 9 \times 10⁴/mm³; prawidłowe stężenie hemoglobiny; biopsja wątroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana choroba wątroby; inna klinicznie istotna choroba wątroby; rak wątrobowokomórkowy; histologicznie potwierdzona marskość wątroby (biopsja wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa T12PR24 - 79; grupa T12PR48 - 79; grupa T12PR12 - 17; grupa Pbo12PR48 - 75 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek chorych z RVR, EVR, ETR, oraz ocena obecności RNA HCV w różnych punktach czasowych badania; odsetek chorych z przełomem; odsetek chorych z nawrotem wiremii.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>
PROVE2 (Hezode 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceutic als Inc.	- prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II; - wieloośrodkowe (28 ośrodków we Francji Niemczech, UK oraz Austrii) - czteroramienne; - podwójnie zaślepienie; - 12, 24 lub 48 tygodni leczenia + do 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12PR12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna • T12P12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a • Pbo12PR48 (kontrola): 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna Telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a po-dawany podskórnym w dawce 180 μ g/tydzień, rybawiryna w dawce 1000 mg/dzień (masa ciała < 75kg) lub 1200 mg/dzień (masa ciała \geq 75kg)	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni; wiek 18-65 lat; wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu; brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa T12PR24 - 81; grupa T12PR12 - 82; grupa T12P12 - 78; grupa Pbo12PR48 - 82 osoby.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek chorych z RVR, EVR, ETR, oraz ocena obecności RNA HCV w różnych punktach czasowych badania; odsetek chorych z przełomem; odsetek chorych z nawrotem wiremii.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia				
Hayashi 2011 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- prospektywne badanie otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej, fazy III; - wieloośrodkowe (17 ośrodków); - jednoramienne; - bez zaślepienia; - 24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna Telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin (po posiłku), peg-IFN α -2b podawany podskórnym w dawce 1,5 μ g/kg m.c., rybawiryna podawana w dawce 600-1000 mg/dzień (w zależności od masy ciała)	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy na HCV-1, leczeni wcześniej IFN lub peg-IFN (w tym również schematami w skojarzeniu z rybawiryną); wiek 20-65 lat; masa ciała 40-120 kg; stężenie RNA HCV \geq 5 log₁₀ IU/ml; wyrażenie zgody na \geq 2-tygodniową hospitalizację przed przyjęciem pierwszej dawki leku; w przypadku kobiet gotowość do stosowania środków antykoncepcyjnych w okresie od rozpoczęcia skринingu do 24 tygodni po ostatniej dawce leku</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> liczba neutrofilów < 1500 na mm³, płytek krwi < 100000/mm³; stężenie hemoglobiny < 12 g/dl; zakażenie HBV i HIV; przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny \leq 50ml/min; niewyrównana marskość wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odsetek chorych z SVR</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek chorych z nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym; odsetek chorych bez odpowiedzi; odsetek chorych z ETR, RVR)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- Testowano hipotezę superiority		wątroby; choroba alkoholowa wątroby, hemochromatoza; rak wątrobowokomórkowy lub inne nowotwory (lub ich obecność w wywiadzie); depresja, schizofrenia, próby samobójcze; ciąża <u>Liczebność grup:</u> nawrót wiremii - 109; chorzy bez odpowiedzi na leczenie - 32	
Muir 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Inc. i T botec	- prospektywne badanie otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej; - wieloośrodkowe (28 ośrodków); - dwuramienne; - bez zaślepienia; - 24 lub 48 tygodni leczenia + 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T12PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (pod-grupa chorych z zerową odpowiedzią; podgrupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią, nieuzyskujących eRVR) T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna (pod-grupa chorych z nawrotem, przełomem lub częściową odpowiedzią uzyskujących eRVR) <p>Telaprewir podawany w dawce 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnie w dawce 180 μg/tydzień, rybawiryna podawana 2x/dobę w całkowitej dawce 1000 mg (m.c. < 75 kg) lub 1200 mg (m.c. \geq 75 kg)</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z HCV-1 uczestniczący w grupach kontrolnych w jednym z 3 badań RCT: PROVE1, PROVE2, PROVE3; liczba neutrofilów \geq 1500/mm ³ , liczba płytek krwi \geq 9 \times 104/mm ³ ; prawidłowe stężenie hemoglobiny <u>Kryteria wykluczenia:</u> zakażenie HBV i HIV; marskość wątroby <u>Liczebność grup:</u> zerowa odpowiedź - 51; częściowa odpowiedź - 29; przełom - 8; nawrót - 29.	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z nawrotem wiremii lub przełomem wirusologicznym; odsetek chorych bez odpowiedzi; <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
PROVE3 (MCHutchison 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą place-bo, fazy II; - wieloośrodkowe (53 ośrodki); - czteroramienne; - częściowo podwójnie zaślepienie (przez pierwsze 24 tygodnie badania); - 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 lub 48 tygodni obserwacji - Testowano hipotezę superiority	<ul style="list-style-type: none"> T12Pbo12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, + 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna T24PR48: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna T24P24: 24 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a Pbo24PR48 (kontrola): 24 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 24 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna <p>Telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1125 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a po-dawany podskórnie w dawce 180 μg/tydzień, rybawiryna podawana doustnie 2 razy dziennie, dzienna dawka: 1000 mg/dzień u chorych o masie ciała < 75 kg, 1200 mg/dzień u pacjentów ważących \geq 75 kg</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po wcześniejszym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną; wiek 18-70 lat; ujemny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa HBV oraz w kierunku przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV, z ang. Human Immunodeficiency Virus) typu 1 i 2; liczba neutrofilów \geq 1500/mm ³ oraz liczba płytek krwi \geq 100000/mm ³ ; prawidłowe stężenie bilirubiny; biopsja wątroby w okresie 3 lat przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby <u>Liczebność grup:</u> T12Pbo12PR24 - 115; T24PR48 - 113; T24P24 - 111; Pbo24PR48 - 114.	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych uzyskujących SVR <u>Drugorzędowy:</u> odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną – zmniejszenie stężenia HCV RNA o przynajmniej 2 log ₁₀ jednostek; odsetek chorych z przełomem; odsetek chorych z nawrotem wiremii <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
REALIZE (Zeuzem 2011) <u>Źródło finansowania:</u> T botec i Vertex	- prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą place-bo, fazy III; - wieloośrodkowe (17 krajów); - trójramienne;	<ul style="list-style-type: none"> T12Pbo4PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna liPbo4T12PR48: 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna Pbo16PR48 (kontrola): 16 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 32 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna 	<u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, niewykazujący trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) na wcześniejsze leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną, pomimo przyjęcia \geq 80% zaplanowanych dawek leków, z dostępnymi danymi dotyczącymi leczenia; wykrywalne stężenie RNA HCV; wiek 18-70 lat; liczba neutrofilów \geq 1200/mm ³ oraz płytek krwi \geq 90000/mm ³ ; stężenie hemoglobiny \geq 12 g/dl (kobiety) lub \geq 13 g/dl (mężczyźni); biopsja wątroby w ciągu 18 miesięcy przed rozpoczęciem skринingu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (peg-IFN α -2a i rybawiryna) na wystąpienie SVR; odsetek chorych z niewykrywalnym RVR i RNA HCV w 8. tyg.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pharmaceuticals	- podwójnie zaślepienie; - 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority	Telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g raz w tygodniu, rybawiryna podawana doustnie w dawce 1000-1200 mg dziennie	<u>Kryteria wykluczenia:</u> niewyrównana choroba wątroby lub inna, klinicznie istotna choroba wątroby; choroba nowotworowa w aktywnym stadium <u>Liczebność grup:</u> T12PPbo4R48 - 266; liPbo4T12PR48 - 264; Pbo16PR48 – 132.	leczenia; zmiana stężenia RNA HCV; odsetek chorych z nawrotem wirerii; z przełomem; z niepowodzeniem leczenia <u>Bezpieczeństwo:</u> ocena bezpieczeństwa
Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia				
Chayama 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy oraz Opieki Społecznej	- prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej - brak zaślepienia, - wieloośrodkowe (3 ośrodki w Japonii), - dwuramienne - 24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji. - Testowano hipotezę superiority	T12PR24: • telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 x w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 x dziennie przez 12 tygodni • peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 x w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 x dziennie przez kolejne 12 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> stwierdzana przez > 6 miesięcy obecność RNA HCV genotyp 1; stężenie RNA HCV \geq 5,0 log ₁₀ IU/ml; wiek 20-65 lat; masa ciała > 40, ale < 120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu <u>Kryteria wykluczenia:</u> marskość wątroby; stwierdzenie obecności antygenu HBs lub przeciwciał anti-HIV w surowicy; obecny lub występujący wcześniej rak wątrobowokomórkowy; możliwa współwystępująca inna choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, alkoholowa choroba wątroby; choroba nerek (wyściowy klirens kreatyniny \leq 50 ml/min; stężenie hemoglobiny < 12 g/dl; liczba neutrofilów < 1500/mm ³ ; liczba płytek krwi < 100000/mm ³ <u>Liczebność grup:</u> 94 osoby	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek chorych z SVR <u>Drugorzędowy:</u> brak <u>Bezpieczeństwo:</u> obniżenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej
Suzuki 2011 <u>Źródło finansowania:</u> częściowo sponsorowane przez Japońskie Ministerstwo Zdrowia, Pracy oraz Opieki Społecznej	- retrospektywne badanie otwarte, typu pretest/posttest, bez grupy kontrolnej; - brak informacji o liczbie ośrodków; - dwuramienne; - bez zaślepienia; - 24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji - Testowano hipotezę superiority	• telaprewir (750 mg) dawkowany 3 razy dziennie co 8 godzin po posiłku, peg-IFN α -2b podawany podskórnie, mediana dawki 1,5 (zakres: 1,32-1,71) μ g/kg raz w tygodniu oraz rybawiryna podawana po śniadaniu i kolacji w dawce dopasowanej do masy ciała: 600 mg (masa ciała \leq 60kg), 800 mg (60 kg < masa ciała > 80 kg) i 1000 mg (masa ciała \geq 80kg) • 12 tygodni trójlekowej terapii + 12 tygodni bez telaprewiru	<u>Kryteria włączenia:</u> rozpoznanie przewlekłego WZW C; potwierdzony poprzez analizę sekwencji regionu NS5B genotyp 1 wirusa HCV; stężenie RNA HCV \geq 5,0 log ₁₀ IU/ml oceniony za pomocą testu COMBAS TaqMan HCV; japońskie pochodzenie (rasa żółta); wiek 20-65 lat; masa ciała 40-120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu <u>Kryteria wykluczenia:</u> marskość niewyrównana wątroby; marker zapalenia wątroby typu B w surowicy krwi; nowotwory wątroby w wywiadzie; autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba alkoholowa, hemochromatoza oraz inne przewlekłe choroby wątroby (poza zapaleniem typu C) w wywiadzie; przewlekła choroba nerek lub wyściowy klirens kreatyniny \leq 50 ml/min; wyjściowe stężenie hemoglobiny \leq 12 g/dl, liczba neutrofilów \leq 1500/mm ³ , płytek krwi \leq 100000/mm ³ <u>Liczebność grup:</u> genotyp CC - 49; genotyp CA/AA – 12 osób.	<u>Pierwszorzędowy:</u> SVR u chorych z poszczególnymi genotypami <u>Drugorzędowy:</u> oszacowanie korelacji poszczególnych parametrów wyjściowych z niskim stężeniem hemoglobiny <u>Bezpieczeństwo:</u> zmniejszenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie							
	ADVANCE	C208	ILLUMINATE	Kumada 2011	PROVE 1	PROVE 2	PROVE 3	REALIZE
Odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR)*	+	+	+	+	+	+	+	+
Odsetek chorych z RVR	+	+	+	+	+	+		+
Odsetek chorych z eRVR	+		+					
Odsetek chorych z ETR	+	+	+	+	+	+		
Odsetek chorych z EVR	+	+		+	+	+		
Odsetek chorych z nawrotem zakażenia	+	+	+	+	+	+	+	+
Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia	+		+					+
Odsetek chorych z przełomem zakażenia				+	+	+	+	
Inny punkt końcowy	+	+	+	+	+	+	+	+

*dolny próg wykrywalności testów wykorzystanych w badaniach ADVANCE, C208, PROVE1 i PROVE2 wynosił 10 IU/ml, w próbce ILLUMINATE około 10-15 IU/ml, a w badaniu Kumada 2011 1,2 log₁₀ IU/ml

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

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

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

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

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.5. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

W jednym z badań RCT, badaniu ADVANCE, została włączona populacja polska. W badaniu wzięło udział 6 polskich ośrodków (Białystok, Czeladź, Kielce, Kraków, Łódź i Wrocław) na 123 ośrodki włączone do badania. Wyniki badania dla subpopulacji polskiej nie są wyszczególnione. Wnioskodawca zestawiał dane dotyczące wieku; (średnia, zakres), płci; (odsetek mężczyzn), stopnia zaawansowania włókienka, rodzaju stosowanego peg-IFN α , wyjściowej wirēmii; (średnia log₁₀, SD), odsetka chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml] i odsetka chorych z SVR pochodzące z badania ADVANCE z danymi uzyskanymi z elektronicznego rejestru SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych). Zarówno pod względem wieku jak i płci populacja badania ADVANCE korespondowała z populacją pacjentów z przewlekłym WZW typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w Polsce – średni wiek wynosił około 46 lat (SMPT) i 49 lat (ADVANCE), a

większość chorych stanowili mężczyźni (53% i 58%). Również częstość uzyskiwania SVR w czasie stosowania terapii standardowej była podobna między analizowanymi grupami – w populacji polskiej wynosiła 45%, a w badaniu ADVANCE 44%. Rozkład kategorii połączonych stopni zaawansowania włókienia (0-2 i 3-4) był zbliżony w populacji polskiej oraz badaniu ADVANCE, należy jednak zaznaczyć, że dane polskie opierają się na kategoriach skali Scheuera, a w badaniu ADVANCE stopnie włókienia oceniano na podstawie skali Metavir.

Z kolei pod względem częstości marskości wątroby, u chorych z Polski odsetek był ponad 2-krotnie wyższy niż w badaniu ADVANCE (odpowiednio 14% vs 6%). W Polsce częściej stosowanym peg-IFN u chorych bez wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego jest α -2a w porównaniu do α -2b (odpowiednio 56% vs 40%) – w analizie skuteczności telaprewiru w większości badań z randomizacją stosowano peg-IFN α -2a, ale w raporcie uwzględniono również dane z badania z randomizacją, gdzie wykorzystywano peg-IFN α -2b (Kumada 2012) lub wykonano porównanie skuteczności telaprewiru w zależności od zastosowanego IFN – C208. Zaznaczyć również należy, że wyjściowy odsetek chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml w populacji polskiej wynosi 53% i jest to wartość znacznie mniejsza niż w charakterystyce badania ADVANCE (77%). Biorąc pod uwagę powyższe zestawienia można wnioskować, że dane z obu badań można odnieść do polskiej populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV.

Tylko we dwóch badaniach RCT dotyczących pacjentów wcześniej nieleczonych zastosowano schemat dawkowania zgodny z zaleceniami ChPL (ADVANCE, C208). W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, tylko w badaniu REALIZE zastosowano schemat dawkowania zbliżony do zaleceń ChPL, w którym pacjenci po 12 tygodniach terapii telaprewirem przez 4 tygodnie przyjmowali placebo w skojarzeniu z 48 tygodniową terapią peg-IFN α z rybawiryną.

Oznaczanie obecności HCV RNA w surowicy we wszystkich włączonych badaniach prowadzone było co najmniej w punktach czasowych zgodnych z ChPL i pozwalających na wnioskowanie o dalszym leczeniu (zakończenie/kontynuacja terapii ze względu na zbyt niską/odpowiednią odpowiedź wirusologiczną pacjenta).

Tabela 16. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT dot. telaprewiru)

ID badania	Klasyf. AOTM: JADAD	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup TLP vs kontrola	Czy liczebność grup była uzasadniona; Czy grupy były porównywalne	Typ analiz (oceniata populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (TLP vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
Pacjenci wcześniej nieleczeni									
ADVANCE	IIA 5	Tak; randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego, wskazano czynniki stratyfikacji (genotyp HCV – 1a,1b, nieznan; początkowe stężenie HCV RNA - $\geq 8 \times 10^5$ vs. $< 8 \times 10^5$ IU/ml)	podwójnie zaślepienie (placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia)	T12PR24/48 - 363; T8Pbo4PR24/48 - 364; Pbo12PR48 – 361	Tak, moc statystyczna 92%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak (brak wystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w 4, 12 lub pomiędzy 24 a 40 tygodniem terapii; ciężka wysypka, niedokrwistość)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	Grupy równoległe
C208	IIA 3	Tak; randomizacja blokowa, czynniki stratyfikacji (genotyp HCV – 1a, 1b; wyjściowe stężenie HCV RNA - $< 8 \times 10^5$ lub $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml)	brak zaślepienia	T8h12P2aR24/48 – 40; T8h12P2bR24/48 – 42; T12h12P2aR24/48 – 40; T12h12P2bR24/48 – 39.	Nie; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak (działania niepożądane, brak odpowiedzi wirusologicznej)	Ocena wyższości schematu podawania TLP co 8h nad schematem podania TLP co 12h w skojarzeniu z peg-IFN α 2a oraz 2b	
ILLUMINATE	IIA 3	Tak; Pacjenci z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu terapii: randomizacja centralna, blokowa, czynniki stratyfikacji (genotyp HCV - 1a,1b; nieznan i rasa – czarna, inna niż czarna). Pacjenci z wykrywalnym HCV RNA w 4 lub 12 tygodniu terapii – bez randomizacji przydzieleni do terapii 48 tygodniowej	brak zaślepienia	T12PR24 – 162; T12PR48 – 160	Tak, moc statystyczna 80%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, ogółem działania niepożądane; (12% przerwało tylko terapię TLP vs. 7% całkowicie przerwało terapię)	Non-inferiority (noninferiority margin, -10.5%) - porównanie schematów dawkowania TLP	
Kumada 2012	IIA 3	Tak; randomizacja w stosunku 2:1 odpowiednio grupy T12P2bR24 i P2bR48, czynniki stratyfikacji (wiek, płeć)	brak zaślepienia	T12P2bR24 – 126; P2bR48 – 63	Nie; Tak	ITT	Tak; Tak, ogółem działania niepożądane (10% vs 14,3%)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	
PROVE1	IIA 5	Tak; randomizacja z czynnikami stratyfikacji (rasa – czarna vs inna, masa ciała > 75 kg vs ≤ 75 kg)	podwójnie zaślepienie (placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia)	T12PR24 - 79; T12PR48 - 79; T12PR12 - 17 (włączono najmniej chorych, jako pierwsze badanie na skrócony czas terapii) Pbo12PR48 – 75	Tak, moc statystyczna 80%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, działania niepożądane, wysypka lub świąd (21% vs 11%)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

ID badania	Klasyf. AOTM; JADAD	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup TLP vs kontrola	Czy liczebność grup była uzasadniona; Czy grupy były porównywalne	Typ analiz (oceniana populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (TLP vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
PROVE2	IIA 5	Tak; randomizacja w stosunku 1:1:1:1 przy pomocy systemu telefonicznego; czynniki stratyfikacji (rasa – czarna vs inna, masa ciała >75 kg vs ≤ 75 kg)	podwójnie zaślepienie (placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia)	grupa T12PR24 - 81; grupa T12PR12 - 82; grupa T12P12 - 78; grupa Pbo12PR48 – 82	Tak, moc statystyczna 80%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, ogólnie działania niepożądane, (12% vs. 7%)	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii									
PROVE3	IIA 5	Tak; randomizacja z czynnikami stratyfikacji (rasa – czarna vs. Inna, odpowiedź wirusologiczna – tak vs. nie)	częściowo podwójnie zaślepienie (przez pierwsze 24 tygodnie badania)	T12Pbo12PR24 - 115; T24PR48 - 113; T24P24 - 111; Pbo24PR48 – 114.	Tak, moc statystyczna 90%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak, ogólnie działania niepożądane (15% vs. 4%), wyraźnie częstsze w grupie leczonej TLP	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	Grupy równoległe
REALIZE	IIA 5	Tak; randomizacja centralna blokowa w stosunku 2:2:1	podwójnie zaślepienie	T12PPbo4R48 - 266; liPbo4T12PR48 - 264; Pbo16PR48 – 132.	Tak, moc statystyczna 90%; Tak	ITT (do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków)	Tak; Tak działania niepożądane (13% vs. 3%) wyraźnie częstsze w grupach leczonej TLP	Ocena wyższości TLP nad terapią standardową	

3.3.1.6. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy


W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezy ilościowe (metaanaliza). Heterogeniczność wyników analizowanych badań oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W analizie wnioskodawcy zamieszczono sformułowanie o wizualnej ocenie przyczyn heterogeniczności, którą to ocenę przeprowadzono w oparciu o wykresy L'Abbé'go przedstawiające zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak w trakcie przeprowadzonej przez Agencję oceny analizy wnioskodawcy nie odnaleziono oceny przyczyn heterogeniczności przeprowadzonej w oparciu o wykresy L'Abbé'go.

Analiza wnioskodawcy zawiera ocenę (opisową) różnic pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu w zakresie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Według tej oceny wiarygodność przeprowadzonej syntezy ilościowej (metaanalizy) wyników badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy jest obniżona przez następujące aspekty:

- nie we wszystkich próbach zastosowano zaślepienie – np. badanie Kumada 2012, ILLUMINATE, C208;
- okresy obserwacji włączonych badań były różne i mieściły się w szerokim zakresie, od 24 do 48 tygodni, co wpływa na jakość przeprowadzonych metaanaliz.

Ograniczenia opisane w analizie wnioskodawcy:

- w ocenianych badaniach wykluczano populację z koinfekcją HIV i HBV, przez co istnieje niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów proteazy wirusowej u tych chorych.
- odnalezione badania kliniczne zostały przeprowadzone przed rejestracją inhibitorów proteazy wirusowej, analizowano w nich różne schematy leczenia, na tej podstawie wybrano optymalne postępowanie uwzględnione w ChPL. Analiza pozostałych grup służyła potwierdzeniu wnioskowania na temat efektywności ocenianych interwencji i pozwalała prześledzić kryteria doboru optymalnego postępowania
- w przypadku porównania pośredniego dla ciężkiej niedokrwistości (badania ADVANCE oraz SPRINT-1) przyjęto ciężką niedokrwistość jako uzyskanie stężenia hemoglobiny $< 8,5$ g/dl, gdyż odsetek chorych z takim stężeniem prezentowały oba badania. Założenie to może stanowić pewne ograniczenie (standardowo niedokrwistość co najmniej 3. stopnia definiuje stężenie $< 8,0$ g/dl), choć mało prawdopodobne by w grupie chorych ze stężeniem $< 8,5$ g/dl większość wyników mieściła się w zakresie 8,0-8,5 g/dl.
- w próbach oceniających telaprewir zabronione było stosowanie środków stymulujących erytropoezę, w przypadku wystąpienia niedokrwistości zmniejszano dawkę rybawiryny. W badaniach oceniających boceprewir, obok zmniejszania dawki rybawiryny, dopuszczono stosowanie erytropoetyny. W związku z tym należy się spodziewać, że redukcja dawki rybawiryny była mniejsza, co z kolei może przekładać się na nieco większą skuteczność zastosowanej w nim terapii, a w konsekwencji powodować niewielkie zaburzenie uzyskanych wyników na korzyść boceprewiru.
- w badaniach ADVANCE (telaprewir) i SPRINT-2 (boceprewir), w których zastosowano zgodne z rejestracją schematy dawkowania, obserwowano różnice w udziale populacji charakteryzującej się bardziej zaawansowanymi stopniami włóknienia wątroby (włóknienie przęsłowe i marskość), odpowiednio 21% vs 9%. Różny stopień zaawansowania choroby stanowi ograniczenie przy porównywaniu skuteczności interwencji, gdyż chorzy otrzymujący telaprewir mieli gorsze rokowanie odnośnie osiągnięcia SVR niż pacjenci otrzymujący boceprewir.

- 
- obecność różnych typów IFN w ramach terapii standardowej – α -2a w przypadku badań z telaprewirem oraz α -2b w badaniach z boceprewirem – wymusiła konieczność odnalezienia badań porównujących te dwa typy terapii standardowej, co dodatkowo skomplikowało przeprowadzone porównanie pośrednie.

- pomimo udowodnionej efektywności eksperymentalnej obu inhibitorów proteazy wirusowej (na podstawie dobrej jakości badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniających odpowiednio liczną populację, opublikowanych w prestiżowych czasopismach medycznych), nie udało się ustalić ich efektywności praktycznej – nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianych interwencji, natomiast nieliczne badania obserwacyjne dla telaprewiru prezentują słabe dowody tej efektywności. W przypadku boceprewiru nie odnaleziono badań obserwacyjnych.
- w głównych badaniach RCT dla telaprewiru zastosowano peg-IFN α -2a, natomiast dla boceprewiru α -2b. W przypadku telaprewiru IFN α -2b zastosowano w próbie RCT Kumada 2012, a dodatkowo przeprowadzono badanie z randomizacją, w którym porównywano ze sobą skojarzenie z różnymi IFN C208 (Marcellin 2011). Nie odnaleziono opublikowanych badań oceniających boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

3.3.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę efektywności zastosowanej terapii w analizowanych badaniach oparto na analizie stężenia RNA HCV we krwi chorego, wyróżniając kilka punktów końcowych na podstawie wyników tego pomiaru. Główną miarą efektywności był odsetek chorych uzyskujących SVR. Oceniano również odsetek chorych uzyskujących RVR, i eRVR. Oceniano również częstość nawrotów wirerii (z ang. relapse), przełomu wirusologicznego (z ang. breakthrough) lub niepowodzenia leczenia (z ang. treatment failure).

W czterech analizowanych badaniach (PROVE1 i PROVE2 oraz ADVANCE i Kumada 2011) zastosowano grupę kontrolną, w której chorzy otrzymywali peg-IFN α oraz rybawirynę bez telaprewiru, względem której porównywano różne schematy leczenia skojarzonego z telaprewirem. Pozostałe dwa badania odbiegały nieco od tego schematu dawkowania zgodnego z ChPL – w przypadku próby ILLUMINATE porównywano grupę kończącą leczenie po 24 tygodniach z grupą kontynuującą leczenie do 48 tygodni, przy czym randomizację wykonano w 20. tygodniu leczenia. W drugim badaniu, C208, chorzy otrzymali 4 równoległe schematy leczenia różniące się dawkowaniem telaprewiru (co 8 lub 12 godzin) oraz rodzajem skojarzonego peg-IFN α (2a lub 2b). Badanie nie miało na celu oceny statystycznej różnic pomiędzy nimi, więc nie wydzielono konkretnej grupy kontrolnej. Wnioskodawca wykonał porównanie pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir z różną częstością oraz pomiędzy grupami, gdzie zastosowano różne rodzaje peg-IFN, ponadto wykonał również analizę dla połączonych grup o różnych częstościach dawkowania telaprewiru, co pozwoliło na ocenę różnic pomiędzy schematami opartymi na różnym rodzaju peg-IFN w większej populacji.

Wnioskodawca w miarę możliwości wykonał metaanalizy danych dla zgodnych grup badań PROVE1 oraz PROVE2 – w ramach analizy wrażliwości przedstawił również metaanalizy uwzględniające te dwa badania oraz próbę Kumada 2011, gdzie zastosowano peg-IFN α -2b. W przypadku istotnych punktów końcowych (SVR, RVR, odsetek chorych z przełomem choroby) wyniki tych metaanaliz przedstawiono na jednym wykresie wraz z wynikami z badania ADVANCE (dla grupy ze schematem leczenia w oparciu o odpowiedź na terapię, który był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego) oraz wynikami badania PROVE1 dla grupy leczonej do 48 tygodni (T12PR48), celem zobrazowania różnic bądź podobieństw wyników metaanaliz i przedłużonego leczenia wobec terapii najbardziej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego.

Punkty końcowe w analizie wnioskodawcy odpowiadają bezpośrednio zapisom programu lekowego. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie punktów końcowych opisanych w analizie wnioskodawcy oraz ramion badania odpowiadających zaleceniom ChPL z uwzględnieniem wyników pojedynczych badań, jak i syntezy ilościowej (metaanalizy). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **pogrubiona**.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla pacjentów wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV			RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną – SVR	ADVANCE (T12PR24/48)	271/363 (75%)	158/361 (44%)	1,71 (1,50; 1,95) p<0,001	4 (3;5)		
	PROVE 1 (T12PR24)	48/79 (61%)	31/75 (41%)	1,47 (1,07; 2,05); p = 0,02	6 (3; 28)	1,48 (1,26; 1,75) p=0,0002	5 (4;8)
	PROVE 2	56/81 (69%)	38/82 (46%)	1,49 (1,14; 1,99)	5 (3; 14)		

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		TLP + peg- IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV			RB (95% CI)	NNT (95% CI)
	(T12PR24)			p=0,004			
	Kumada 2012 (T12P2bR24)	92/126 (73%)	31/63 (49%)	1,48 (1,16; 1,99) p=0,002	5 (3; 11)		
Odsetek chorych z RVR	ADVANCE (T12PR24/48)	246/363 (68%)	34/361 (9%)	7,20 (5,22; 10,01)	2 (2; 2)		
	PROVE 1 (T12PR24)	64/79 (81%)	8/75 (11%)	7,59 (4,08; 14,83) p < 0,001	2 (2; 2)	8,18 (5,38; 12,45) p<0,0001	2 (2;2)
	PROVE 2 (T12PR24)	56/81 (69%)	11/82 (13%)	5,15 (3,01; 9,18) p < 0,001	2 (2; 3)		
	Kumada 2012 (T12P2bR24)	106/126 (84%)	3/63 (5%)	17,67 (6,41; 51,64) p < 0,0001	2 (2; 2)		
Odsetek chorych z eRVR	ADVANCE (T12PR24/48)	212/363 (58%)	29/361 (8%)	7,27 (5,11; 10,44)	2 (2; 3)		
Odsetek chorych z ETR	ADVANCE (T12PR24/48)	314/363 (87%)	229/361 (63%)	1,36 (1,25; 1,49)	5 (4; 6)		
	PROVE 2 (T12PR24)	57/81 (70%)	45/82 (55%)	1,28 (1,01; 1,65)	7 (4; 170)		
Odsetek chorych z EVR	PROVE 1 (T12PR24)	54/79 (68%)	34/75 (57%)	1,51 (1,14; 2,04)	5 (3; 14)	1,61 (1,31; 1,97); p<0,0001	4 (3; 7)
	PROVE 2 (T12PR24)	59/81 (73%)	35/82 (43%)	1,71 (1,30; 2,30) p < 0,001	4 (3; 7)		
Odsetek chorych z nawrotem wirerii (podane liczebności dotyczą chorych, którzy na końcu leczenia charakteryzowali się brakiem wirerii)	ADVANCE (T12PR24/48)	27/314 (9%)	64/229 (28%)	0,31 (0,20; 0,46)	6 (4; 8)	0,33 (0,06, 1,89)	
	PROVE 1 (T12PR24)	1/41 (2%)	8/35 (23%)	0,11 (0,02; 0,61)	5 (3; 16)		
	PROVE 2 (T12PR24)	8/57 (14%)	10/45 (22%)	0,63 (0,28; 1,44)	NS		
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	ADVANCE (T12PR24/48)	29/363 (8%)	116/361 (32%)	0,25 (0,17; 0,36)	5 (4; 6)		
Odsetek chorych z przełomem leczenia	PROVE 2 (T12PR24)	4/81 (5%)	1/82 (1%)	4,05 (0,62; 26,66)	NS		
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych							
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia	PROVE 1 (T12PR24)	45/79 (57%)	43/75 (57%)	0,99 (0,75; 1,31)	NS	1,10 (0,92, 1,31); p = 0,2818	
	PROVE 2 (T12PR24)	57/81 (70%)	48/82 (59%)	1,20 (0,96; 1,53)	NS		
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia	PROVE 1 (T12PR48)	51/79 (65%)	35/75 (47%)	1,38 (1,04; 1,87)	6 (4; 47)		
Niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia	ADVANCE (T12PR24/48)	265/363 (73%)	158/361 (44%)	1,67 (1,46; 1,91); p < 0,001	NNT = 4 (3; 5)		

Badanie ADVANCE nie zostało włączone do metaanaliz z uwagi na odmienny schemat dawkowania niż przyjęty w badaniach PROVE1, PROVE2 i Kumada 2012. Zestawiono je jednak w podsumowaniu tabelarycznym z uwagi na to, że oparte było ono o schemat dawkowania najbardziej zgodny z ChPL.

Pierwszorzędowy punktem końcowym w większości badań był SVR. Grupa T12PR24/48 (badanie ADVANCE) była zgodna z zalecanym schematem leczenia telaprewirem, i w grupie tej chorzy znamienne częściej uzyskiwali SVR w porównaniu do kontroli– 75% vs 44%; różnice te świadczyły o 1,71 razy większym prawdopodobieństwie uzyskania SVR w przypadku zastosowania trójlekowej terapii w schemacie RGT: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), wynik był znamienne statystycznie (p < 0,001), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Również w pozostałych badaniach, w porównaniu do grup bez telaprewiru (standardowa terapia dwulekowa), schematy leczenia zawierające ten lek okazały się bardziej skuteczne, zwiększając istotnie częstość występowania SVR w większości analizowanych porównań.

Wynik metaanalizy badań PROVE1, PROVE2 oraz Kumada 2012 był zbliżony do obserwowanego w przypadku badania ADVANCE – prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było znamienne wyższe w grupie otrzymującej telaprewir niż w grupie terapii standardowej: RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75), (p = 0,002), NNT = 5 (95% CI: 4; 8).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące SVR z badania ADVANCE oraz z badania Kumada 2012 w podziale na szereg charakterystyk wyjściowych. W większości analizowanych podgrup wynik oceny SVR był zgodny z obserwacjami dla populacji ogólnej – oba schematy leczenia, w których obecny był telaprewir, w sposób istotny zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku podgrup chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. tygodniu badania (RVR), z niewykrywalnym RNA HCV w 4. oraz 12. tygodniu badania (eRVR), pacjentów z wyjściowym stężeniem HCV RNA < 8×10^5 IU/l oraz chorych z marskością wątroby nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami telaprewiru a kontrolą.

W badaniu ADVANCE chorzy otrzymujący leczenie w schemacie zgodnym z zalecanym (grupa T12PR24/48) uzyskiwali znacznie częściej RVR niż chorzy otrzymujący standardowe leczenie – 68% vs 9%, RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01), p < 0,001. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2). We wszystkich badaniach, gdzie porównywano schematy leczenia zawierające telaprewir z terapią bez tego leku (PROVE1, PROVE2, ADVANCE, Kumada 2012), odnotowano większy odsetek chorych uzyskujących RVR; prawdopodobieństwo wystąpienia takiej odpowiedzi u chorych otrzymujących telaprewir było kilku/kilkunastokrotnie (około 3,75-17,67 razy) wyższe niż u chorych nieotrzymujących tego leku. Wyniki metaanalizy danych (RVR) z badań PROVE1, PROVE2 oraz Kumada 2012 były zbliżone do wyniku badania ADVANCE i nie zmieniły wnioskowania na temat skuteczności telaprewiru – korzyść względna uzyskana w wyniku metaanalizy wyniosła 8,18 (95% CI: 5,38; 12,45), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Nawrót wirerii był punktem końcowym, który oceniono w badaniach PROVE1, PROVE2, ADVANCE oraz Kumada 2012 i definiowano go jako pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u chorych z niewykrywalną wirerią na końcu okresu leczenia. W przypadku grupy zgodnej z zalecanym dawkowaniem telaprewiru, T12PR24/48 (badanie ADVANCE), odsetek chorych z nawrotem wirerii był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej, gdzie zastosowano standardową terapię – 9% vs 28%, ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii w przypadku zastosowania telaprewiru było o prawie 70% niższe w porównaniu do schematu dwulekowego: RR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,46), NNT = 6 (95% CI: 4; 8). W przypadku badania PROVE1 stwierdzono znamienne niższe ryzyko wystąpienia nawrotów wirerii w grupie telaprewiru niż w grupie kontrolnej. W przypadku badania PROVE2 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu ADVANCE, oprócz wyników dla całej grupy chorych, podano również dane dla podgrupy pacjentów, którzy ukończyli pełny cykl leczenia. Wyniki uzyskane w podgrupie chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia, były podobne do obserwowanych w głównej analizie – w przypadku porównania grupy leczonej schematem z telaprewirem, w porównaniu do kontroli ryzyko nawrotu wirerii, wykrywalne HCV RNA w okresie 24 tygodni po ukończeniu leczenia z uzyskaniem ETR, było znamienne niższe: RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,40), NNT = 5 (95% CI: 4; 8) dla porównania T12PR24/48 vs Pbo12PR48.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań dotyczących porównania różnych schematów dawkowania telaprewiru, z różnym czasem stosowania terapii, z różną częstością dawkowania oraz różnym rodzajem stosowanego IFN. W związku z tym, że tematem niniejszej analizy nie jest porównanie możliwych schematów leczenia telaprewirem nie zostały one szczegółowo opisane.

3.3.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Na podstawie przeglądu systematycznego do porównawczej oceny skuteczności klinicznej telaprewiru wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii włączono dwa badania kliniczne, PROVE3 (badanie II fazy) oraz REALIZE (badanie III fazy). Ponadto włączono doniesienie konferencyjne Manns 2010 prezentujące dodatkowe wyniki do badania PROVE3. W obu próbach klinicznych zastosowano randomizację i grupę kontrolną placebo wraz ze standardową terapią rybawiryną oraz peg-IFN α -2a, peg-IFN α -2b

W żadnym RCT nie badano schematu dawkowania telaprewiru tożsamego z dawkowaniem proponowanym w ChPL produktu. W jednym badaniu (REALIZE) badano bliski ChPL schemat dawkowania T12Pbo4PR48 (12 tygodni terapii telaprewirem po których następowały 4 tygodnie dawkowania placebo w połączeniu z 48 tygodniami terapii peg-IFN α z rybawiryną). W związku z tym poniższe tabelaryczne zestawienie wyników badań pierwotnych odnosi się do wspomnianego już wcześniej ramienia badania REALIZE oraz do jednego ramienia badania PROVE3 (T12Pbo12PR24) najbardziej zbliżonego z dawkowaniem proponowanym w ChPL. Ponadto, chorzy z tego badania otrzymywali przed rozpoczęciem właściwej terapii dawkę bolusową

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

telaprewiru (1125 mg). W przypadku obu badań chorych z nawrotem choroby potraktowano jak tych po niepowodzeniu leczenia, tzn. nie dostosowywano u nich dawkowania w zależności od wyniku oceny stężenia RNA HCV po 4. oraz 12. tygodniu terapii.

Podsumowując, najbardziej zbliżony do ChPL schemat terapii zawierała grupa T12Pbo4PR48 badania REALIZE. W przypadku pozostałych grup zbyt długi okres podawania telaprewiru (24 tygodnie, badanie PROVE3), zbyt krótki okres leczenia dwulekowego po zakończeniu podawania telaprewiru (12 zamiast 36 tygodni w badaniu PROVE3 w grupie T12Pbo12PR24, podawanie telaprewiru przez 12 tygodni sprawia że ta grupa jest najbardziej zbliżona do zalecanego schematu spośród ramion tego badania) lub zastosowanie fazy wstępnej (w jednej z grup badania REALIZE) sprawiały że grupy te różniły się od zalecanych schematów (badania przeprowadzono przed rejestracją leków, a wybór optymalnego schematu w ChPL opierał się na właśnie na analizie ich wyników).

Skuteczność terapii w obu badaniach oceniano głównie w kontekście odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). W badaniach oceniano również odsetki chorych, u których nie stwierdzono RNA HCV w określonych tygodniach badania, a także częstość występowania nawrotu wirerii, przełomu wirusologicznego oraz braku odpowiedzi na leczenie. Dla niektórych punktów końcowych wykonano również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB lub RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TLP + peg- IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
Odsetek chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną – SVR	REALIZE T12Pbo4PR48	171/266 (64%)	22/132 (17%)	RB = 3,86 (2,65; 5,76) p < 0,001	3 (2; 3)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	59/115 (51%)	16/114 (14%)	RB = 3,66 (2,28; 5,99) p < 0,001	3 (3; 4)
Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	PROVE3 T12Pbo12PR24	26/66 (39%)	6/68 (9%)	RB = 4,46 (2,05; 10,07)	4 (3; 6)
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej	REALIZE T12Pbo4PR48	21/72 (29%)	2/37 (5%)	RB = 5,40 (1,56; 20,25) p < 0,001	5 (3; 12)
Przełom wirusologiczny	PROVE3 T12Pbo12PR24	4/7 (57%)	2/5 (40%)	RB = 1,43 (0,46; 5,37)	
Nawrót wirerii	REALIZE T12Pbo4PR48	121/145 (83%)	16/68 (24%)	RB = 3,55 (2,38; 5,58) p < 0,001	2 (2; 3)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	29/42 (69%)	8/41 (20%)	RB = 3,54 (1,93; 6,92)	3 (2; 4)
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	29/49 (59%)	4/27 (15%)	RB = 3,99 (1,74; 10,24) p < 0,001	3 (2; 5)
Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od stopnia włóknienia wątroby					
Brak lub minimalne włóknienie	PROVE3 T12Pbo12PR24	16/26 (62%)	5/33 (15%)	RB = 4,06 (1,83; 9,66)	3 (2; 5)
Włóknienie wrotne	PROVE3 T12Pbo12PR24	23/44 (52%)	6/37 (16%)	RB = 3,22 (1,56; 7,13)	3 (2; 7)
Włóknienie przęsłowe	PROVE3 T12Pbo12PR24	10/26 (38%)	4/31 (13%)	RB = 2,98 (1,13; 8,24)	4 (3; 34)
Marskość wątroby	PROVE3 T12Pbo12PR24	10/19 (53%)	1/13 (8%)	RB = 6,84 (1,44; 39,62)	3 (2; 9)
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych					
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 2. tygodniu leczenia	PROVE3 T12Pbo12PR24	25/115 (22%)	0/114 (0%)	RB = 50,56 (5,37; 490,07)	5 (4; 7)
Odsetek chorych z RVR	REALIZE T12Pbo4PR48	152/266 (57%)	3/132 (2,3%)	RB = 25,14 (8,79; 73,95)	2 (2; 3)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	70/115 (61%)	0/114 (0%)	RB = 139,78 (15,04; 1341,37)	2 (2; 2)
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR) w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie					

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB lub RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TLP + peg- IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
Nawrót wirerii	REALIZE T12Pbo4PR48	101/145 (70%)	2/68 (3%)	RB = 23,68 (6,86; 86,25)	2 (2; 2)
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	32/49 (65%)	0/27 (0%)	RB = 36,11 (4,26; 346,83)	2 (2; 2)
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej	REALIZE T12Pbo4PR48	19/72 (26%)	1/37 (3%)	RB = 9,76 (1,83; 56,61)	5 (3; 10)
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia w zależności od wyników wcześniejszego leczenia					
Nawrót wirerii	REALIZE T12Pbo4PR48	135/145 (93%)	7/68 (10%)	RB = 9,04 (4,70; 18,36)	2 (2; 2)
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	40/49 (82%)	0/27 (0%)	RB = 45,00 (5,34; 431,15)	2 (2; 2)
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej	REALIZE T12Pbo4PR48	34/72 (47%)	1/37 (3%)	RB = 17,47 (3,35; 99,71)	3 (2; 4)
Odsetek chorych z EVR	PROVE3 T12Pbo12PR24	86/115 (75%)	9/114 (8%)	RB = 9,47 (5,17; 17,91)	2 (2; 2)
Odsetek chorych z ETR	PROVE3 T12Pbo12PR24	87/115 (76%)	34/114 (30%)	RB = 2,54 (1,90; 3,46)	3 (2; 3)
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	PROVE3 T12Pbo12PR24	26/87 (30%)	18/34 (53%)	RR = 0,56 (0,36; 0,90)	5 (3; 27)
Odsetek chorych z nawrotem wirerii w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie					
Nawrót wirerii	REALIZE T12Pbo4PR48	10/135 (7%)	30/46 (65%)	RR = 0,11 (0,06; 0,21)	2 (2; 3)
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	8/39 (21%)	0		
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej	REALIZE T12Pbo4PR48	8/30 (27%)	3/5 (60%)	RR = 0,44 (0,20; 1,31)	
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia (przełom wirusologiczny, bądź brak odpowiedzi)	PROVE3 T12Pbo12PR24	17/115 (15%)	67/114 (59%)	RR = 0,25 (0,16; 0,39)	3 (2; 4)
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym w zależności od wyniku wcześniejszej terapii					
Nawrót wirerii	REALIZE T12Pbo4PR48	2/145 (1%)	18/68 (26%)	RR = 0,05 (0,01; 0,19)	4 (3; 7)
Częściowa odpowiedź na leczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	9/49 (18%)	19/27 (70%)	RR = 0,26 (0,14; 0,50)	2 (2; 4)
Całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej	REALIZE T12Pbo4PR48	41/72 (57%)	31/37 (84%)	RR = 0,68 (0,53; 0,88)	4 (3; 12)
Odsetek chorych z przełomem leczenia	PROVE3 T12Pbo12PR24	15/115 (13%)	3/114 (3%)	RR = 4,96 (1,59; 15,72)	10 (6; 27)
Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym w poszczególnych tygodniach badania w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku wcześniejszego leczenia					
Tydzień 4.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	PROVE3 T12Pbo12PR24	2/66 (3%)	0/68 (0%)	RR = 5,15 (0,47; 56,94)	
Przełom wirusologiczny	PROVE3 T12Pbo12PR24	0/7 (0%)	0/5 (0%)		
Nawrót wirerii	PROVE3 T12Pbo12PR24	0/42 (0%)	0/41 (0%)		
Tydzień 8.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	PROVE3 T12Pbo12PR24	8/66 (12%)	0/68 (0%)	RR = 17,51 (1,82; 174,56)	9 (5; 16)
Przełom wirusologiczny	PROVE3	0/7 (0%)	0/5 (0%)		

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB lub RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TLP + peg- IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
	T12Pbo12PR24				
Nawrót wirerii	PROVE3 T12Pbo12PR24	1/42 (2%)	0/41 (0%)	RR = 2,93 (0,25; 35,25)	
Tydzień 12.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	PROVE3 T12Pbo12PR24	8/66 (12%)	0/68 (0%)	RR = 17,51 (1,82; 174,56)	9 (5; 16)
Przełom wirusologiczny	PROVE3 T12Pbo12PR24	0/7 (0%)	0/5 (0%)		
Nawrót wirerii	PROVE3 T12Pbo12PR24	1/42 (2%)	0/41 (0%)	RR = 2,93 (0,25; 35,25)	
Tydzień 24.					
Chorzy bez odpowiedzi na leczenie	PROVE3 T12Pbo12PR24	13/66 (20%)	2/68 (3%)	RR = 6,70 (1,79; 25,98)	6 (4; 15)
Przełom wirusologiczny	PROVE3 T12Pbo12PR24	1/7 (14%)	0/5 (0%)	RR = 2,20 (0,22; 25,20)	
Nawrót wirerii	PROVE3 T12Pbo12PR24	1/42 (2%)	1/41 (2%)	RR = 0,98 (0,10; 9,17)	

W badaniach PROVE3, REALIZE wyróżniono chorych, u których mimo niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas wcześniejszego leczenia, nastąpił nawrót wirerii podczas obserwacji po jego zakończeniu (w badaniu PROVE3 zaznaczono dodatkowo, że terapia musiała trwać co najmniej 42 tygodnie oraz pacjenci nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej). Ponadto w badaniu PROVE3 wydzielono grupę chorych bez odpowiedzi (brak stwierdzenia niewykrywalnego stężenia RNA HCV w trakcie wcześniejszej terapii lub po jej zakończeniu) i grupę chorych z przełomem wirusologicznym (niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalne przed jego zakończeniem). Z kolei w próbie REALIZE chorzy mogli należeć do grupy z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, która była definiowana bardziej precyzyjnie niż grupa bez odpowiedzi w badaniu PROVE3: byli to chorzy z redukcją stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ (100-krotnie) po 12 tygodniach terapii. W badaniu REALIZE wyróżniono również grupę z odpowiedzią częściową (redukcja stężenia RNA HCV o $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tygodniach terapii, ale zawsze wykrywalne RNA wirusa w trakcie leczenia). W przypadku obu badań, wyniki oceny skuteczności telaprewiru przedstawiono również dla podgrup wydzielonych pod względem rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia.

Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL Incivo 2011) dla telaprewiru, standardowym postępowaniem wśród chorych nieodpowiadających (lub odpowiadających częściowo) na wcześniejszą terapię jest podawanie telaprewiru (750 mg co 8 godzin) wraz z peg-IFN oraz rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α oraz rybawiryną przez kolejne 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii). Podobnie w przypadku chorych z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu, przy czym jeśli nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia, chorzy powinni kontynuować terapię rybawiryną/peg-IFN α do 24 tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48 tygodnia.

SVR było głównym punktem końcowym obu analizowanych badań, w przypadku drugiego badania jako główny punkt końcowy przyjęto odsetek chorych uzyskujących SVR w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia. W obu badaniach w grupach z telaprewirem obserwowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do kontroli. W przypadku grupy T12Pbo4PR48 (badanie REALIZE), najbardziej zbliżonej do ostatecznie zarejestrowanego dawkowania schematu trójlekowego, odsetek chorych z SVR wyniósł 64% i był 3,86 razy wyższy niż w grupie kontrolnej – 17%; RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76) ($p < 0,001$), NNT = 3 (95% CI: 2; 3). W pozostałych grupach zastosowano inne eksperymentalne schematy leczenia, oceniane przed rejestracją leku. Na podstawie ich oceny ostatecznie przyjęto schemat dawkowania jak w grupie T12Pbo4PR48 badania REALIZE.

W badaniu REALIZE oceniono również zasadność wprowadzania fazy wstępnej (z ang. lead-in); prawdopodobieństwo uzyskania SVR (66%) było zbliżone jak w grupie T12Pbo4PR48, nie obserwowano zatem korzystnego efektu wynikającego z zastosowania fazy wstępnej, jak w przypadku boceprewiru. W

związku z tym, iż ten schemat leczenia zasadniczo różni się od proponowanego w ChPL, nie został uwzględniony w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

W obu badaniach, PROVE3 oraz REALIZE przeprowadzono analizę punktu końcowego, jakim było uzyskanie SVR w podgrupach wydzielonych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, w tym również wg rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii. Wyniki analizy w podgrupach dla ramienia T12Pbo4PR48 badania REALIZE potwierdziły wynik głównej analizy – obserwowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących SVR w grupie z telaprewirem w porównaniu do kontroli w każdej z podgrup rozpatrywanych w tym badaniu, czyli wśród chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, nawrotem wirerii oraz z wcześniejszą częściową odpowiedzią na leczenie.

W przypadku podgrupy chorych z przełomem wirusologicznym, w badaniu PROVE3 nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą T12Pbo12PR24 a kontrolą, co może wskazywać na obniżoną skuteczność leku w tej podgrupie chorych (jednakże z uwagi na niewielką liczebność tej podgrupy, ocena statystyczna ma bardzo małą moc wykrycia różnic pomiędzy grupą interwencji a kontrolą).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące odsetka chorych uzyskujących SVR w zależności od ich rasy. W związku z tym, że pacjenci z badania PROVE3 rasy innej niż biała stanowili niski odsetek ogólnej populacji (10% w grupie telaprewiru 12/115 oraz 12% w grupie placebo 14/114), uznano, że wyniki sumaryczne badania można traktować jako wyniki odnoszące się do rasy białej. Drugorzędną kwestią jest niska moc statystyczna oszacowania skuteczności leku wśród przedstawicieli ras innych niż biała z uwagi na niską liczebność obserwowanej populacji.

Wnioskodawca przedstawił wyniki badań dot. odsetka chorych z SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby. W przypadku leczenia chorych schematem z telaprewirem zbliżonym do zalecanego (grupa T12Pbo12PR24) nie stwierdzono, by częstość uzyskiwania SVR była zależna od wyjściowego stopnia zwłóknienia wątroby – w przypadku wszystkich wyróżnionych podgrup prawdopodobieństwo uzyskania SVR było znamienne wyższe w grupie chorych otrzymujących telaprewir niż w grupie kontrolnej.

Wyniki skuteczności działania telaprewiru w obu populacjach pacjentów, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, są ze sobą zbieżne i wykazują na wyższą skuteczność telaprewiru porównaniu z terapią standardową, przy czym skuteczność terapii z telaprewirem w porównaniu z terapią standardową jest ponad dwukrotnie wyższa w odniesieniu do chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

3.3.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją: ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2012 oraz badań C208 i ILLUMINATE.

W badaniach ADVANCE, PROVE1 i PROVE2 porównywano stosowanie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną ze standardową terapią (peg-IFN i rybawiryna). Próba kliniczna Kumada 2012 przedstawia takie samo porównanie, ale zamiast peg-IFN α -2a chorzy otrzymywali peg-IFN α -2b. Natomiast próba C208 miała na celu porównanie skojarzenia telaprewiru z dwoma różnymi peg-IFN, α -2a i α -2b, oraz dwóch różnych dawek telaprewiru, 750 mg co 8 godzin i 1125 mg co 12 godzin (przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej). Badanie ILLUMINATE porównywało dwa schematy leczenia telaprewirem – taki, w którym chorzy z eRVR kończyli leczenie po 24 tygodniach (T12PR24) lub po 48 (T12PR48), w analizie przedstawiono również wyniki dla całej analizowanej grupy tego badania.

W poszczególnych badaniach przedstawiano dane dotyczące działań niepożądanych, które wystąpiły u określonego odsetka pacjentów w jednej z grup – u przynajmniej 10%, 15%, 15% i 20% chorych odpowiednio w badaniach ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2. Ponadto w próbie ADVANCE dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zamieszczano w publikacji, jeśli wystąpiły łącznie przynajmniej u 3 pacjentów w trakcie leczenia. Natomiast w badaniu C208 zamieszczono dane dla działań niepożądanych odnotowanych u \geq 20% chorych w jednej z połączonych grup z peg-IFN α -2a lub α -2b. W przypadku próby ILLUMINATE, przedstawiono działania niepożądane występujące u przynajmniej 30% chorych, a w przypadku poważnych działań – występujące u przynajmniej 3 chorych. W badaniach tych w analizie uwzględniano dane od pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

dawkę przypisanego leczenia. Dane były zbierane w trakcie okresu leczenia oraz dalszej obserwacji. W raporcie uwzględniono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w badaniach.

Badania C208 oraz ILLUMINATE odbiegały od pozostałych analizowanych prób klinicznych (porównywano różne schematy leczenia, ale każdy z nich zawierał telaprewir). Z kolei próby ADVANCE, Kumada 2012, PROVE1 oraz PROVE2 przedstawiały porównanie z grupą kontrolną nie zawierającą telaprewiru. Ponadto, w każdym z tych badań obecna była przynajmniej jedna grupa, gdzie zastosowano telaprewir podawany przez 12 tygodni. W związku z tym, wnioskodawca wykonywał metaanalizy danych, gdy były dostępne z więcej niż jednego badania. W przypadku badań PROVE1 oraz PROVE2, gdzie obecnym było kilka grup z telaprewirem podawanym przez 12 tygodni, do metaanalizy wykorzystywano dane zsumowane dla wszystkich tych grup i dla tak uzyskanej, dużej grupy obliczano ryzyko względne wobec kontroli.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach porównujących schematy z telaprewirem i bez.

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI); NNH (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
Poważne działania niepożądane					
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	33/363 (9%)	24/361 (7%)	1,37 (0,83; 2,26); NS	1,43 (0,95; 2,14); p = 0,0866; NS
	Kumada 2012 T12PR24	15/126 (11,9%)	6/63 (9,5%)	1,25 (0,53; 3,02); NS	
	PROVE1 T12PR24	18/175 (10,3%)	4/75 (5,3%)	1,93 (0,72; 5,34); NS	
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	8/363 (2%)	4/361 (1%)	1,99 (0,64; 6,17); NS	
	PROVE1 T12PR24	3/175 (1,7%)	Bd./75	-	
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	0/361 (0%)	4,97 (0,45; 55,27); NS	
	PROVE1 T12PR24	3/175 (1,7%)	Bd./75	-	
Zapalenie tkanki łącznej	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS	
Zapalenie płuc	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	0/361 (0%)	2,98 (0,25; 36,24); NS	
Omdlenia	ADVANCE T12PR24/48	3/363 (1%)	0/361 (0%)	6,96 (0,65; 74,31); NS	
Zaburzenia psychiatryczne	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	3/361 (1%)	0,66 (0,13; 3,30); NS	
	PROVE1 T12PR24	2/175 (1%)	Bd./75		
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	3/361 (1%)	0,66 (0,13; 3,30); NS	
Zaburzenia związane z sercem	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	2/361 (1%)	0,99 (0,18; 5,61); NS	
Choroby oczu	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS	
	PROVE1 T12PR24	3/175 (1,7%)	Bd./75	-	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	ADVANCE T12PR24/48	2/363 (1%)	0/361 (0%)	4,97 (0,45; 55,27); NS	
Zaburzenia naczyniowe	ADVANCE T12PR24/48	1/363 (<1%)	1/361 (<1%)	0,99 (0,10; 9,50); NS	
Ciężkie działania niepożądane	PROVE2 T12PR24	13/81 (16%)	13/82 (16%)	1,01 (0,51; 2,02); NS	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (wyniki istotne statystycznie)					
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	36/363 (10%)	26/361 (7%)	1,38 (0,85; 2,22); NS	1,34 (0,98; 1,82); p = 0,0653
	Kumada 2012 T12PR24	21/126 (16,7%)	14/63 (22,2%)	0,75 (0,42; 1,38); NS	
	PROVE1 T12PR24	37/175 (21%)	8/75 (11%)	1,98 (1,01; 4,05); 10 (6; 1409)	
	PROVE2 T12PR24	11/81 (13,6%)	6/82 (7,3%)	1,86 (0,75; 4,66); NS	
Wysypka lub świąd	ADVANCE T12PR24/48	5/363 (1,4%)	Bd/361	-	
	PROVE1 T12PR24	12/175 (7%)	0/75 (0%)	10,75 (1,13; 106,05) 16 (9; 53)	
	PROVE2 T12PR24	12/81 (7%)	Bd/82	-	
Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych (wyniki istotne)					

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI); NNH (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
statystycznie)					
Ogółem	ADVANCE T12PR24/48	41/363 (11%)	3/361 (1%)	13,59 (4,53; 41,17); 10 (8; 14)	
	Kumada 2012 T12PR24	24/126 (19%)	Bd/63	-	
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	24/363 (7%)	2/361 (1%)	11,93 (3,16; 45,39); 17 (11; 28)	
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	13/363 (4%)	0/361 (0%)	26,85 (2,75; 264,59); 28 (16; 44)	
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej (wyniki istotone statystycznie)					
Ogółem	PROVE2 T12PR24	74/81 (91%)	60/82 (73%)	1,25 (1,09; 1,47); 6 (4; 15)	1,16 (0,97, 1,39); p = 0,0995
	Kumada 2012 T12PR24	113/126 (90%)	53/63 (84%)	1,07 (0,95; 1,24); NS	
2. stopień ciężkości	Kumada 2012 T12PR24	44/126 (35%)	12/63 (19%)	1,83 (1,08; 3,25); 7 (4; 47) p = 0,0282	
Świąd	ADVANCE T12PR24/48	181/363 (50%)	131/361 (36%)	1,37 (1,16; 1,63); 8 (5; 16)	1,43 (1,25, 1,65); p<0,0001; 8 (6; 12)
	Kumada 2012 T12PR24	23/126 (18%)	13/63 (21%)	0,88 (0,49; 1,63); NS	
	PROVE1 T12PR24	38/79 (48%)	17/75 (23%)	2,12 (1,34; 3,45); 4 (3; 10)	
	PROVE2 T12PR24	41/81 (51%)	29/82 (35%)	1,43 (1,00; 2,07); 7 (4; 15907)	
Świąd całego ciała	PROVE1 T12PR24	8/79 (10%)	0/75 (0%)	16,14 (1,67; 161,10); 10 (6; 21)	
Wysypka	ADVANCE T12PR24/48	133/363 (37%)	88/361 (24%)	1,50 (1,20; 1,89); 9 (6; 18)	1,43 (1,23, 1,66); p < 0,0001; 8 (6; 14)
	Kumada 2012 T12PR24	48/126 (38%)	18/63 (29%)	1,33 (0,87; 2,12); NS	
	PROVE1 T12PR24	47/79 (60%)	31/75 (41%)	1,44 (1,05; 2,01); 6 (4; 44)	
	PROVE2 T12PR24	40/81 (49%)	29/82 (35%)	1,40 (0,97; 2,03); NS	
Ciężka wysypka	ADVANCE T12PR24/48	22/363 (6%)	4/361 (1%)	5,47 (2,00; 15,08); 21 (13; 42)	6,07 (2,47, 14,87); p < 0,0001; 19 (14; 30)
	PROVE1 T12PR24	7/79 (9%)	1/75 (1%)	6,65 (1,11; 40,97); 14 (7; 157)	
	PROVE2 T12PR24	6/81 (7%)	0/82 (0%)	13,16 (1,33; 133,18); 14 (7; 37)	
Wysypka polekowa	Kumada 2012 T12PR24	37/126 (29%)	2/63 (3%)	9,25 (2,63; 34,29); 4 (3; 7)	
Rumień	Kumada 2012 T12PR24	9/126 (7%)	13/63 (21%)	0,35 (0,16; 0,75); NNT = 8 (4; 29)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wyniki istotone statystycznie)					
Nudności	ADVANCE T12PR24/48	156/363 (43%)	112/361 (31%)	1,39 (1,14; 1,68); 9 (6; 21)	1,45 (1,25, 1,68); p < 0,0001; 8 (6; 12)
	Kumada 2012 T12PR24	32/126 (25%)	7/63 (11%)	2,29 (1,12; 4,88); 7 (5; 45)	
	PROVE1 T12PR24	44/79 (56%)	22/75 (29%)	1,90 (1,29; 2,87); 4 (3; 10)	
	PROVE2 T12PR24	39/81 (48%)	33/82 (40%)	1,20 (0,85; 1,70); NS	
Wymioty	ADVANCE T12PR24/48	55/363 (15%)	38/361 (11%)	1,44 (0,98; 2,12); NS	1,63 (1,21, 2,20); p = 0,0013; 14 (9; 33)
	Kumada 2012 T12PR24	37/126 (29%)	9/63 (14%)	2,06 (1,10; 4,01); 7 (4; 45)	
	PROVE1 T12PR24	19/79 (24%)	9/75 (12%)	2,00 (0,99; 4,12); NS	
Żylaki odbytu	ADVANCE T12PR24/48	43/363 (12%)	13/361 (4%)	3,29 (1,82; 5,97); 13 (9; 23)	4,09 (2,28, 7,35); p < 0,0001; 11 (8; 16)
	PROVE1 T12PR24	10/79 (13%)	1/75 (1%)	9,49 (1,63; 56,94); 9 (5; 26)	
Dyskomfort w	ADVANCE T12PR24/48	46/363 (13%)	13/361 (4%)	3,52 (1,96; 6,36); 12 (8;	

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI); NNH (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
okolicy odbytu				20	
Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego (wyniki istotone statystycznie)					
Niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	135/363 (37%)	70/361 (19%)	1,92 (1,50; 2,46); 6 (5; 9)	1,43 (1,08, 1,90); p = 0,0124; 8 (6; 18)
	Kumada 2012 T12PR24	115/126 (91%)	46/63 (73%)	1,25 (1,09; 1,51); 7 (5; 20)	
	PROVE1 T12PR24	29/79 (37%)	20/75 (27%)	1,38 (0,86; 2,22); NS	
	PROVE2 T12PR24	22/81 (27%)	14/82 (17%)	1,59 (0,89; 2,88); NS	
Pacjenci u których konieczne było przetoczenie krwi	ADVANCE T12PR24/48	17/363 (5%)	6/361 (2%)	2,82 (1,16; 6,87);	
Ciężka niedokrwistość	ADVANCE T12PR24/48	33/363 (9%)	7/361 (2%)	4,69 (2,15; 10,28) 14 (10; 25)	4,51 (2,27, 8,93); p < 0,0001; 16 (12; 25)
	Kumada 2012 T12PR24	14/126 (11%)	0/63 (0%)	14,56 (1,55; 142,78) 10 (6; 20)	
	PROVE2 T12PR24	3/81 (4%)	2/82 (2%)	1,52 (0,31; 7,46); NS	
Neutropenia	ADVANCE T12PR24/48	51/363 (14%)	68/361 (19%)	0,75 (0,54; 1,04); NS	0,74 (0,56, 0,98); p = 0,0331 NNT = 20 (10; 265)
	PROVE1 T12PR24	11/79 (14%)	18/75 (24%)	0,58 (0,30; 1,13); NS	
Trombocytopenia	Kumada 2012 T12PR24	81/126 (64%)	23/63 (37%)	1,76 (1,27; 2,55); 4 (3; 8)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (wyniki istotone statystycznie)					
Kaszel	ADVANCE T12PR24/48	61/363 (17%)	86/361 (24%)	0,71 (0,53; 0,94)	0,76 (0,61, 0,96); p = 0,0197
	PROVE1 T12PR24	17/79 (22%)	14/75 (19%)	1,15 (0,62; 2,16); NS	
	PROVE2 T12PR24	15/81 (19%)	21/82 (26%)	0,72 (0,40; 1,29); NS	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (wyniki istotone statystycznie)					
Ogółem	PROVE2 T12PR24	27/81 (33%)	44/82 (54%)	0,62 (0,43; 0,89)	
Ból mięśni	ADVANCE T12PR24/48	54/363 (15%)	77/361 (21%)	0,70 (0,51; 0,95)	0,68 (0,53, 0,87); p = 0,0023
	PROVE1 T12PR24	9/79 (11%)	18/75 (24%)	0,47 (0,23; 0,97)	
	PROVE2 T12PR24	11/81 (14%)	17/82 (21%)	0,66 (0,33; 1,29); NS	
Ból pleców	ADVANCE T12PR24/48	28/363 (8%)	43/361 (12%)	0,65 (0,41; 1,01); NS	0,68 (0,49, 0,94); p = 0,0201
	Kumada 2012 T12PR24	21/126 (17%)	12/63 (19%)	0,88 (0,47; 1,67); NS	
	PROVE1 T12PR24	6/79 (8%)	12/75 (16%)	0,47 (0,19; 1,16); NS	
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe (wyniki istotone statystycznie)					
Ogółem	PROVE2 T12PR24	10/81 (12%)	20/82 (24%)	0,51 (0,25; 0,99)	
Zmniejszenie łaknienia	ADVANCE T12PR24/48	53/363 (15%)	39/361 (11%)	1,35 (0,92; 1,99); NS	1,06 (0,69, 1,62); p = 0,8022
	Kumada 2012 T12PR24	42/126 (33%)	17/63 (27%)	1,24 (0,78; 2,01); NS	
	PROVE1 T12PR24	5/81 (6%)	16/82 (20%)	0,32 (0,12; 0,79)	
Zakażenia	ADVANCE T12PR24/48	103/363 (28%)	136/361 (38%)	0,75 (0,61; 0,93)	
Choroby oczu	ADVANCE T12PR24/48	88/363 (24%)	65/361 (18%)	1,35 (1,01; 1,79); 17 (9; 349)	
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (wyniki istotone statystycznie)					
Zwiększone st. kw. moczowego w osoczu	Kumada 2012 T12PR24	65/126 (52%)	5/63 (8%)	6,50 (2,93; 15,23); 3 (2; 4)	
Zwiększone st. kw. moczowego we krwi	Kumada 2012 T12PR24	20/126 (16%)	2/63 (3%)	5,00 (1,38; 19,00); 8 (5; 27)	
Zwiększone st. kreatyniny w osoczu	Kumada 2012 T12PR24	32/126 (25%)	0/63 (0%)	32,63 (3,56; 315,21); 5 (3; 6)	

Poza tym odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: zmęczenie, choroby grypopodobne, gorączka, astenia, drażliwość, dreszcze, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, suchość skóry, utrata włosów, biegunka,

dyskomfort w jamie brzusznej, ból głowy, zawroty głowy, leukopenia, bezsenność, depresja, niepokój, zaburzenia wagi, złe samopoczucie, duszność, zapalenie jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zwiększenie stężenia kwasu hialuronowego lub trójglicerydów w osoczu.

Dane liczbowe dotyczące częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniach ADVANCE, PROVE1, PROVE2 oraz Kumada 2012, włączonych do analizy bezpieczeństwa telaprewiru. Obliczone ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych dla wszystkich grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli w badaniach ADVANCE, Kumada 2012 oraz PROVE2 nie było znamienne statystycznie. W próbie klinicznej ADVANCE leczenie zakończyło przedwcześnie po 10% chorych w grupach z telaprewirem, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej. W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 w czasie do 12. tygodnia (w trakcie okresu podawania telaprewiru), podczas gdy w grupie kontrolnej leczenie zakończyło 6 (7,3%) pacjentów. 16,7% chorych z grup z telaprewirem i 22,2% pacjentów z grupy kontrolnej zakończyło przedwcześnie leczenie w próbie Kumada 2012. Natomiast w próbie PROVE1 w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia (kiedy pacjenci otrzymywali telaprewir lub placebo w grupie kontrolnej) łącznie w grupach z telaprewirem terapię zakończyło 31 (18%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek wynosił 4% (3 pacjentów); ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych z trakcie pierwszych 12 tygodni badania okazało się istotne dla łącznego porównania grup z telaprewirem wobec kontroli, RR = 4,43 (95% CI: 1,52; 13,44), NNH = 8 (95% CI: 5; 19). Dla oceny zakończenia leczenia po 12. tygodniu różnice już nie były istotne, RR = 0,51 (95% CI: 0,17; 1,55). Ogółem w całym okresie leczenia przedwcześnie zakończyło badanie 21% chorych z grup otrzymujących telaprewir oraz 11% z grupy kontrolnej – ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania tych grup okazało się znamienne statystycznie: RR = 1,98 (95% CI: 1,01; 4,05); NNH = 10 (95% CI: 6; 1409).

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań C208 oraz ILLUMINATE nie różniły się istotnie od w/w wyników dot. bezpieczeństwa stosowania telaprewiru. W związku z tym, że w badaniu nie ujawniono nowych działań niepożądanych oraz tego, że częstość ich występowania była porównywalna z innymi badaniami, nie zostały one tu przedstawione szczegółowo. Zadaniem niniejszej analizy nie jest ocena, który schemat dawkowania powinien być zastosowany w praktyce.

Dodatkowo wnioskodawca włączył do raportu wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów zakażonych HCV-1, wcześniej nieleczonych z jednego badania opisowego typu pretest/posttest: Lawitz 2008. Głównym celem odnalezionej próby była ocena bezpieczeństwa stosowania 4-tygodniowego leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną.

Działania niepożądane zaobserwowano u każdego pacjenta poddanego leczeniu w próbie Lawitz 2008. Nie odnotowano natomiast żadnych poważnych działań niepożądanych lub przypadków wcześniejszego zakończenia leczenia (jeden chory z powodu zmęczenia przerwał dodatkowe leczenie w 22. tygodniu).

3.3.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

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

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

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

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

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

odpowiednio T12Pbo12PR24 vs Pbo24PR48 z badania PROVE3 i T12Pbo4PR48 vs Pbo16PR48 z próby REALIZE.

W żadnym z badań nie stwierdzono zgonów.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej nieleczonych

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI); NNH (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
Przedwczesne zakończenie leczenia					
Bez względu na przyczynę	REALIZE T12Pbo4PR48	51/266 (19%)	44/132 (33%)	0,58 (0,41; 0,81)	0,46 (0,30, 0,71); p = 0,0005
	PROVE3 T12Pbo12PR24	29/115 (25%)	78/114 (68%)	0,37 (0,26; 0,51)	
Z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego	PROVE3 T12Pbo12PR24	12/115 (10%)	1/114 (1%)	11,90 (2,04; 70,80); 11 (7; 24)	
Działania niepożądane ogółem					
Poważne działania niepożądane	REALIZE T12Pbo4PR48	33/266 (12%)	7/132 (5%)	2,34 (1,10; 5,09); 15 (8; 106)	
Ogólnoustrojowe działania niepożądane					
Zmęczenie	REALIZE T12Pbo4PR48	145/266 (55%)	53/132 (40%)	1,36 (1,08; 1,73); 7 (5; 26)	1,28 (1,09, 1,50); p = 0,0024; 8 (5; 20)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	77/115 (67%)	64/114 (56%)	1,19 (0,97; 1,48); NS	
Astenia	REALIZE T12Pbo4PR48	51/266 (19%)	38/132 (29%)	0,67 (0,47; 0,96)	
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej					
Świąd	REALIZE T12Pbo4PR48	138/266 (52%)	36/132 (27%)	1,90 (1,42; 2,60); 5 (3; 7)	2,00 (1,54, 2,59); p < 0,0001 5 (4; 7)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	39/115 (34%)	17/114 (15%)	2,27 (1,39; 3,79); 6 (4; 13)	
Wysypka	REALIZE T12Pbo4PR48	99/266 (37%)	25/132 (19%)	2,50 (1,68; 3,78); 4 (3; 6)	2,18 (1,65, 2,89); p < 0,0001 5 (4; 7)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	58/115 (50%)	23/114 (20%)	1,97 (1,35; 2,91); 6 (4; 12)	
Wysypka o 3. stopniu nasilenia	REALIZE T12Pbo4PR48	16/266 (3%)	0/132 (0%)	8,24 (0,86; 80,80); NS	
	PROVE3 T12Pbo12PR24	6/115 (5%)	0/114 (0%)	12,89 (1,30; 130,63); 20 (10; 56)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Nudności	REALIZE T12Pbo4PR48	94/266 (35%)	31/132 (23%)	1,50 (1,07; 2,15); 9 (5; 45)	1,28 (1,00, 1,64); p = 0,0515
	PROVE3 T12Pbo12PR24	41/115 (36%)	39/114 (34%)	1,04 (0,73; 1,48); NS	
Biegunka	REALIZE T12Pbo4PR48	66/266 (25%)	18/132 (14%)	1,82 (1,15; 2,95); 9 (6; 36)	1,75 (1,25, 2,44); p = 0,001 9 (6; 20)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	37/115 (32%)	22/114 (19%)	1,67 (1,06; 2,65); 8 (5; 65)	
Żylaki odbytu	REALIZE T12Pbo4PR48	40/266 (15%)	9/132 (7%)	2,21 (1,13; 4,39); 13 (8; 66)	2,76 (1,52, 4,99); p = 0,0008 12 (8; 20)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	15/115 (13%)	3/114 (3%)	4,96 (1,59; 15,72); 10 (6; 27)	
Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego					
Niedokrwistość	REALIZE T12Pbo4PR48	79/266 (30%)	20/132 (15%)	3,30 (1,68; 6,61); 6 (4; 12)	2,30 (1,58, 3,34); p < 0,0001 7 (5; 10)
	PROVE3 T12Pbo12PR24	30/115 (26%)	9/114 (8%)	1,96 (1,28; 3,07); 7 (5; 18)	
Zaburzenia psychiatryczne					
Bezsennaść	REALIZE T12Pbo4PR48	68/266 (26%)	34/132 (26%)	0,99 (0,70; 1,42); NS	1,27 (0,74, 2,17); p = 0,3848
	PROVE3 T12Pbo12PR24	33/115 (29%)	19/114 (17%)	1,72 (1,05; 2,84); 9 (5; 86)	

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Działanie niepożądane	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI); NNH (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI); NNH (95% CI)
		TLP + peg-IFN α + RBV	Peg-IFN α + RBV		
Depresja	REALIZE T12Pbo4PR48	24/266 (9%)	19/132 (14%)	0,63 (0,36; 1,10); NS	0,65 (0,42, 1,00); p = 0,0477
	PROVE3 T12Pbo12PR24	13/115 (11%)	19/114 (17%)	0,68 (0,35; 1,29); NS	

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

W badaniu PROVE3 ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupach przyjmujących telaprewir, w porównaniu do kontroli niestosującej tego leku. Istotny statystycznie wynik uzyskano tylko dla porównania T24PR48 vs Pbo24PR48, dla którego ryzyko względne wyniosło 5,85 (95% CI: 2,45; 14,28), NNH = 5 (95% CI: 4; 8).

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

Dane na temat chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane (z ang. serious adverse events) podano jedynie w badaniu REALIZE. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było ponad dwukrotnie większe w grupie eksperymentalnej (T12Pbo4PR48) w porównaniu do kontroli (Pbo16PR48), wartość ryzyka względnego wyniosła 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), a wyniki były statystycznie znamienne, NNH = 15 (95% CI: 8; 106).

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

Wnioskodawca przedstawił również ocenę bezpieczeństwa telaprewiru na podstawie badań obserwacyjnych Hayashi 2011 i Muir 2011. W badaniu Hayashi 2011 odnotowano jeden przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten wystąpił w podgrupie chorych z nawrotem wirerii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

W badaniu Hayashi 2011 podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany oraz, że działania niepożądane odnotowywane w podgrupach chorych z nawrotem wirerii i bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie były podobne. Z kolei w badaniu Muir 2011 stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był podobny do tego, obserwowanego podczas wcześniejszych badań II fazy z wykorzystaniem telaprewiru. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi obserwowanymi w populacji łącznej w próbie Hayashi 2011 były niedokrwistość (90,8%), gorączka (85,1%) i leukopenia (74,5%), a w badaniu Muir 2011 zmęczenie (44%), świąd (38%) oraz wysypka i ból głowy (dla obu 32%).

3.3.3.3. Pacjenci wcześniej nieleczeni i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w mieszanej populacji chorych (z zakażeniem HCV-1, zarówno leczonych wcześniej, jak i nieleczonych) przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: Suzuki 2011 oraz Chayama 2011.

Autorzy publikacji Suzuki 2011 dokonali analizy częstości występowania niedokrwistości podczas leczenia skojarzonego standardową terapią i telaprewirem w obrębie podgrup wyróżnionych na podstawie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w lokalizacji rs1127354 (SNP, z ang. single nucleotide polymorphism) genu kodującego trifosfatazę inozyny (ITPA, z ang. inosine triphosphatase) zlokalizowanego na chromosomie 20. Wśród pacjentów z genotypem CC zaobserwowano większą skłonność do rozwoju niedokrwistości w trakcie terapii standardowej (peg-IFN i rybawiryna) niż wśród osób z genotypem CA/AA. Z kolei obserwowana redukcja stężenia hemoglobiny była większa u pacjentów z genotypem AA niż AC/CC (w miejscu rs7270101). Szczegółowe dane liczbowe w analizie klinicznej wnioskodawcy Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C u chorych wcześniej nieleczonych str. 345 i następane.

W badaniu Suzuki 2011 spadek stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, leukocytów i neutrofilów kontrolowano odpowiednio za pomocą redukcji dawki rybawiryny oraz peg-IFN α -2b.

Autorzy badania Chayama 2011 przedstawili jedynie informację, że u wszystkich pacjentów stosujących leczenie przeciwwirusowe stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

Według danych European Medicines Agency (www.ema.europa.eu) do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne. W badaniach klinicznych u co najmniej 3 chorych podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. Stevens Johnson Syndrome), a około 5% odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. Ogółem poważne reakcje skórne, takie jak zespół SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) występowały u 0,5% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów. Na stronach EMA podkreślono również, że telaprewir nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie powinno się podawać w połączeniu z kilkoma innymi lekami, zwłaszcza z tymi, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A oraz lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III. Stwierdzono, że telaprewir wykazuje umiarkowany wpływ na wydłużenie odcinka QT i z tego powodu należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w połączeniu z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem) (EMA 2011, EMA 2012). Ponadto w Europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (z ang. European database of suspected adverse drug reaction report), publikującej informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane na temat 1815 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii telaprewirem. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (35,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (34,1%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (EudraVigilance 2012).

Na stronach internetowych Food and Drug Administration (www.fda.gov) podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u co najmniej 5% chorych więcej w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, są: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu. Zaznaczono również, że w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia oraz jego trakcie, przynajmniej w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, oraz w klinicznie uzasadnionych przypadkach). Ponieważ użycie rybawiryny może powodować wady wrodzone lub śmierć płodu, a schemat leczenia telaprewirem zawiera ten preparat, podkreślono, że chorzy płci żeńskiej oraz partnerki chorujących mężczyzn, u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia telaprewirem muszą unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto podano informację, że leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości (FDA 2012, FDA 2012a). W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. Adverse Event Reporting System) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, do poważnych reakcji skórnych mogących wystąpić u chorych otrzymujących telaprewir zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (FDA 2012b). Według informacji przedstawionych na stronach internetowych FDA inhibitory proteazy HCV (tj. telaprewir) w istotny sposób zwiększają osoczowe stężenie niektórych statyn. Z tego względu należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem. Z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rhabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym), nie jest wskazane równoległe podawanie wspomnianych inhibitorów u chorych otrzymujących dodatkowo lowastatynę lub symwastatynę (FDA 2012e).

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

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Ostatecznie do oceny skuteczności telaprewiru w porównaniu z terapią standardową włączono 8 badań RCT. Wykazano, że telaprewir istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną: w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych pod względem odsetka chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) $RB = 1,48$ (95% CI: 1,26; 1,75); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 8), a w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii $RB = 3,86$ (95% CI: 2,65; 5,76), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 3) (REALIZE) i $RB = 3,66$ (95% CI: 2,28; 5,99), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4) (PROVE3). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych tj. RVR, eRVR, ETR i EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii z użyciem telaprewiru nad terapią standardową. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w podziale na podgrupy zależne od efektu wcześniejszego leczenia, terapia z telaprewirem wykazywała wyższą skuteczność niż terapia standardowa pod względem SVR, a tylko w podgrupie chorych po przełomie wirusologicznym przewaga nie była istotna statystycznie (niska liczność grupy 7 vs. 5 osób). W przypadku analizowania wyników w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby, wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii najwyższą przewagę skuteczności terapii z telaprewirem nad terapią standardową odnotowano w grupie pacjentów z marskością wątroby, $RB = 6,84$ (95% CI: 1,44; 39,62), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 9). W toku analizy weryfikacyjnej nie wykazano zastrzeżeń co do jakości i wiarygodności przedstawionych dowodów naukowych.

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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją: ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2012 oraz badań C208 i ILLUMINATE. Żadne z poważnych działań niepożądanych nie uzyskało istotności statystycznej. W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 w czasie w trakcie okresu podawania telaprewiru, podczas gdy w grupie kontrolnej leczenie zakończyło 6 (7,3%) pacjentów. Natomiast w próbie PROVE1 w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia łącznie w grupach z telaprewirem terapię zakończyło 31 (18%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek wynosił 4% (3 pacjentów); ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych z trakcie pierwszych 12 tygodni badania okazało się istotne dla łącznego porównania grup z telaprewirem wobec kontroli, $RR = 4,43$ (95% CI: 1,52; 13,44), $NNH = 8$ (95% CI: 5; 19). Wyniki analizy bezpieczeństwa badań C208 oraz ILLUMINATE nie różniły się istotnie od w/w wyników dot. bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i ryba-wiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją, PROVE3 i REALIZE, opisanych odpowiednio w publikacjach McHutchison 2010 i Zeuzem 2011. W badaniu PROVE3 ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupach przyjmujących telaprewir, w porównaniu do kontroli niestosującej tego leku.

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

W badaniu Hayashi 2011 odnotowano jeden przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten wystąpił w podgrupie chorych z nawrotem wirerii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca nie przedstawił żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej uwzględniającej trójlekowy schemat leczenia z wykorzystaniem telaprewiru. W wyniku przeszukania baz danych odnaleziono 1 artykuł

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

przeglądowy oraz 3 doniesienia konferencyjne dot. analiz ekonomicznych terapii telaprewirem. Wnioskodawca przedstawił jedynie analizy ekonomiczne dotyczące terapii standardowej.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Camma 2012 (badania SPRINT2, ADVANCE) Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę <u>Źródła finansowania:</u> 3PSolution	Europa/Wcześniej nieleczeni pacjenci rasy kaukaskiej, w wieku 50 lat, o wadze 70 kg, z genotypem 1 wirusa, oraz zwłóknieniem wątroby F2 w skali Metavir	Terapia trójlekowa telaprewirem vs. standardowa terapia dwulekowa TVR-RGT (terapia zależna od odpowiedzi wirusologicznej); TVR-IL28B (terapia zależna od genotypu) Boceprewirem vs. standardowa terapia dwulekowa BOC-RGT (terapia zależna od odpowiedzi wirusologicznej); BOC-IL28B (terapia zależna od genotypu); BOC-RVR (terapia zależna od szybkiej odpowiedzi wirusologicznej)	Analiza kosztów - efektywności, 20 letni horyzont czasowy Model Markowa	Analiza podstawowa, krótki horyzont czasowy ICER/SVR: telaprewir uzyskał wyższą skuteczność 74,5% i 79% (telaprewir) vs. 67%, 72% i 72,1% (boceprewir) oraz jest droższy – 118 000 EUR i 74 600 EUR (telaprewir) vs. 85 650 EUR, 60 500 EUR i 56 960 EUR (boceprewir)
Curtis 2012 (abstrakt z konferencji) Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę	USA/Populacja badań ADVANCE i REALIZE	Terapia trójlekowa zależna od genotypu IL28B	Analiza kosztów efektywności Model Markowa	Terapia trójlekowa z użyciem telaprewiru jest efektywna klinicznie w stosunku do terapii dwulekowej i wiąże się z dodatkowymi kosztami i jest kosztowo-efektywna przy prognozie opłacalności rzędu 30 000 USD
Ramachandran 2012 (abstrakt z konferencji) Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę	USA	Telaprewir lub boceprewir w połączeniu z terapią dwulekową	Analiza kosztów efektywności, Model Markowa	Terapia trójlekowa z użyciem telaprewiru lub boceprewiru jest kosztowo-efektywna w porównaniu do terapii dwulekowej. Boceprewir okazał się bardziej kosztowo-efektywny niż telaprewir.
Gellad 2011 (abstrakt z konferencji) Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę	USA	Telaprewir w schemacie trójlekowym, terapia zależna od odpowiedzi wirusologicznej u chorych z genotypem C/C, IL28B	Analiza kosztów-efektywności Model Markowa	Telaprewir w populacji chorych z genotypem IL28B, C/C (RGT) jest zdominowany przez terapię standardową i nie powinien być stosowany w I linii leczenia u tych pacjentów.

Telaprewir okazał się terapią bardziej skuteczną i droższą w odniesieniu do wszystkich subpopulacji chorych z przewlekłym HCV-1, z wyjątkiem populacji chorych z genotypem IL28B typu C/C. W przypadku tych ostatnich różnica skuteczności między terapią standardową a trójlekową jest najniższa, z uwagi na wysoką odpowiedź pacjentów na terapię standardową.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów telaprewiru stosowanego w skojarzeniu z peg-IFN (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną w terapii trójlekowej u pacjentów dotychczas nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 HCV), w porównaniu ze standardowym schematem terapii przeciwwirusowej z udziałem interferonu pegylowanego (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryny. Wnioskodawca przedstawił również ocenę efektywności kosztów telaprewiru w porównaniu z boceprewirem, innym inhibitorem proteazy dopuszczonym do obrotu na terenie UE, stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem (alfa-2a lub alfa-2b) i rybawiryną, w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu NFZ.

Technika analityczna

Analizę kosztów-użyteczności (CUA) wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny udostępniony przez podmiot odpowiedzialny z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując oryginalną strukturę oraz niektóre założenia modelu centralnego, najważniejsze parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV.

Porównywane interwencje

Wnioskodawca zidentyfikował następujące schematy leczenia przeciwwirusowego, porównywane w ramach analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności:

Jako podstawowy komparator wnioskodawca wybrał [REDAKTOWANE], co jest zgodne z wytycznymi Agencji.

[REDAKTOWANE]. W związku z tym Agencja nie odniosła się do powyższego porównania, przedstawionego w raporcie wnioskodawcy.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ze wspólnej perspektywy płatników (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy);
- wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i budżetowych (płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

W celu oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywotni (obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do zgonu), zalecany przez Agencję w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 10, 20, 30 i 40 lat.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV 1.

W opisie horyzontu czasowego wnioskodawca wspomina o ograniczeniu max. przeżycia pacjentów do 100 r.ż., w praktyce jednak wnioskodawca nie uwzględnił w modelu tego ograniczenia.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto – zgodnie z Wytycznymi HTA AOTM – stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty analizowanych interwencji (leków przeciwwirusowych);
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Model

Przedstawiony przez wnioskodawcę model ekonomiczny ma strukturę modelu Markowa. Model został pierwotnie przygotowany [REDAKTOWANE] z możliwością jego adaptacji do warunków innych krajów. Wnioskodawca uzupełnił dane wejściowe modelu o dane charakterystyczne dla populacji polskiej.

Model farmakoekonomiczny, poprzez odwzorowanie przebiegu choroby, przy dokładności odwzorowania na poziomie wyznaczonym dostępnymi danymi dotyczącymi kosztów jak i efektywności klinicznej, pozwala oszacować, z niepewnością określoną niepewnością danych i założeń, koszty oraz wyniki zdrowotne porównywanych interwencji. W modelu farmakoekonomicznym pacjent może znajdować się w danym

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

momencie tylko w jednym z przyjętych stanów zdrowotnych. Co pewien okres czasu (nazywany cyklem modelu; [REDACTED]) pacjent może przechodzić pomiędzy stanami modelu z określonym prawdopodobieństwem. W każdym ze stanów chorobowych pacjent generuje pewne koszty oraz wyniki zdrowotne. Po upływie horyzontu czasowego (w analizie wnioskodawcy horyzont jest dożywności, lub do osiągnięcia przez pacjenta 100 r.ż.) koszty oraz wyniki zdrowotne wygenerowane w trakcie przebywania w stanach zdrowotnych w ciągu wszystkich cykli modelu są sumowane.

Model ekonomiczny został dostarczony przez wnioskodawcę w formie skoroszytu kalkulacyjnego Excel.

Wnioskodawca dokonał walidacji wewnętrznej modelu poprzez zastosowanie standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych oceniających efektywność kosztów telaprewiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Model centralny, którego struktura stanowiła podstawę niniejszej analizy farmakoekonomicznej, został zwalidowany przez ekspertów klinicznych – [REDACTED]

W każdym stanie zdrowotnym modelu istniało ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. Prawdopodobieństwo to założono na poziomie ryzyka zgonu w populacji ogólnej (Wright 2006, Harris 2002) i zaczerpnięto z zależnych od wieku i płci tablic trwania życia ludności w Polsce w 2010 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny.

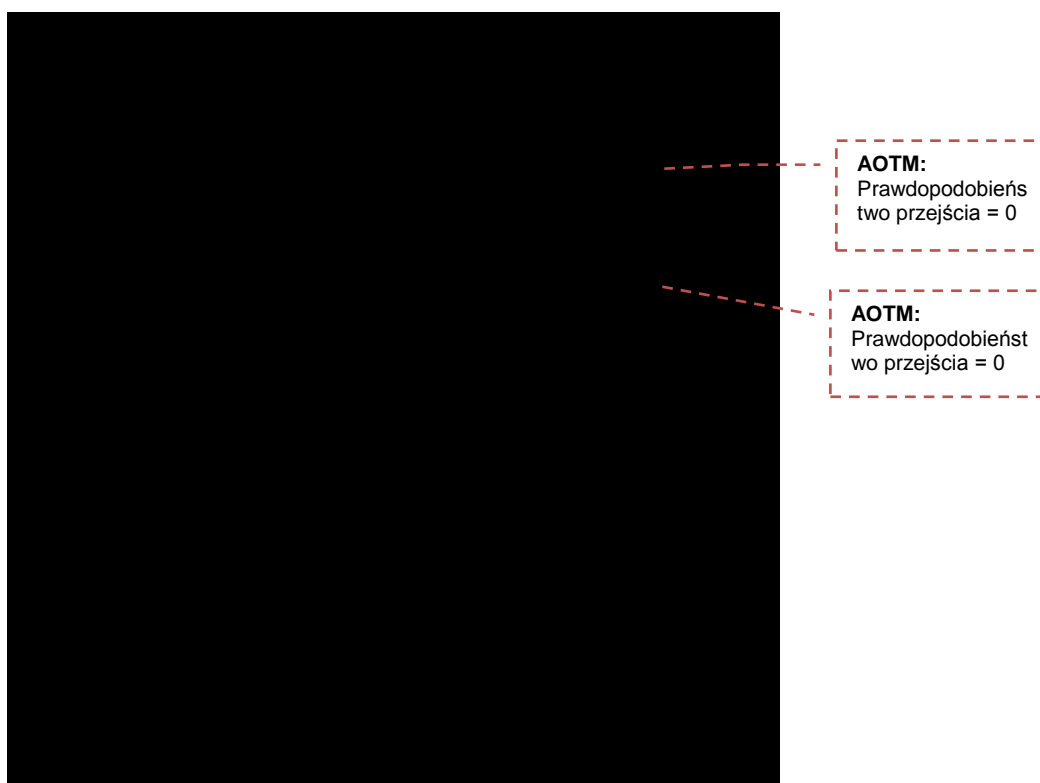
Wwnioskodawca nie uwzględnił w modelu możliwości wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

[REDACTED]

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

Rysunek 2. Schemat przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy.



Przedstawiony przez wnioskodawcę schemat działania modelu nie odwzorowuje bezpośrednio dostarczonej macierzy przejść dozwolonych w modelu, gdyż niektóre prawdopodobieństwa przejść uznano za zerowe.

Wnioskodawca przedstawił trzy typy analizy wrażliwości: jednokierunkowe (deterministyczne analizy wrażliwości), wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Jednokierunkowe analizy wrażliwości przeprowadzono celem oceny wpływu zmian wartości pojedynczych kluczowych parametrów wyjściowych modelu na podstawowy wynik analizy kosztów-użyteczności. W związku z koniecznością ekstrapolowania danych poza horyzont badań klinicznych, w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę scenariuszy optymistycznego i pesymistycznego, oceniającą wpływ przyjęcia wartości skrajnych przez kilka istotnych zmiennych modelu. Analizę wykonano dla porównania strategii telaprewir/PR(2a/2b) i terapii standardowej PR(2a/2b).

Tabela 23. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka wejściowa kohorty		
Średni wiek wyjściowy w danej kategorii wiekowej	≤35 lat (28 lat); 36-45 lat (41 lat), >45 lat (55 lat)	Raport SMPT Zał. 16.
Rozkład wyjściowego zaawansowania WZW C w poszczególnych kategoriach wiekowych	≤35 lat (Łagodne: 87,9% Umiarkowane: 9,5% Marskość: 2,6%); 36-45 lat (Łagodne: 76,9% Umiarkowane: 17,9% Marskość: 5,1%); >45 lat (Łagodne: 58,6% Umiarkowane: 21,0% Marskość: 20,3%)	Raport SMPT, Zał. 16.
Odsetek chorych z przewlekłym WZW C w danej kategorii wiekowej	≤35 lat (24,1%); 36-45 lat (15,5%); >45 lat (60,4%)	Raport SMPT Zał. 16.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* na podstawie średniej ważonej

Wnioskodawca przedstawił również średni czas trwania leczenia przeciwwirusowego dla poszczególnych schematów terapii, który zaczerpnięto z kluczowych badań klinicznych ADVANCE (Telaprewir/PR(2a) i PR(2a)), biorąc pod uwagę przedwczesne przerywanie leczenia z powodu niepowodzenia leczenia lub innych przyczyn. Ponadto przedstawione zostały częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w 3. i 4. stopniu) w poszczególnych wariantach terapii.

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Cel analizy został przedstawiony dokładnie.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Charakterystyka populacji pacjentów odpowiada charakterystyce pacjentów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektywności klinicznej. Populacja włączona do badań klinicznych jest zbliżona do populacji określonej we wniosku.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Z uwagi na brak danych literaturowych populacja wnioskowana i populacja, dla której przeprowadzono analizę, różnią się.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Terapia trójlekowa została przedstawiona zgodnie z wnioskiem.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Terapię porównywano z leczeniem standardowym (terapia dwulekowa peg-IFN + rybawiryna)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto perspektywę NFZ oraz NFZ+pacjent.
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 (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wskaźniki skuteczności terapii trójlekowej z telaprewirem wobec standardowej terapii dwulekowej pochodzą z AK.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę wykonano w horyzoncie dożywnym. Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono krótsze horyzonty czasowe: 10,20,30 i 40 lat
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	
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	

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytu kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Wnioskodawca jako horyzont przyjął dożywni horyzont lub do osiągnięcia przez pacjentów 100 r.ż. W praktyce model składa się z 70 cykli oraz nie uwzględnia ograniczenia na osiągnięcie 100 r.ż. W grupie pacjentów 35-45 lat po 70 cyklach (latach) symulacji, wiek waha się od 105 do 115 r.ż. (średnia 111 r.ż.), a liczba pacjentów, którzy nie trafili do stanu terminalnego wyniosła 35 osób. W grupie pacjentów powyżej 45 r.ż. po 70 cyklach (latach) symulacji, wiek pacjentów wynosił co najmniej 115 r.ż. (średnia 125 r.ż.), a liczba pacjentów, którzy nie trafili do stanu terminalnego wyniosła 3 osoby.

Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej i wielokierunkowej oraz probabilistycznej) przeprowadzono obliczenia, przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej (opartej na metaanalizie przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej) wskazują względną stabilność wyników, tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) przekraczał próg opłacalności lub znajdował się na granicy opłacalności, przyjętej na poziomie 99 543 zł/QALYG. Największą wrażliwość (powyżej 30%) model wykazał w przypadku zmiany dyskontowania, skuteczności klinicznej (trwała odpowiedź wirusologiczna) oraz w przypadku wspólnych zmian kilku parametrów zmian użyteczności stanów klinicznych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej zestawiono główne koszty cząstkowe uwzględnione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania telaprewiru z leczeniem standardowym w dożywnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Telaprewir + leczenie standardowe (populacja całkowita)	Leczenie standardowe (populacja całkowita)
Koszty telaprewiru/ tydzień leczenia		-
Koszty terapii peg-IFN 2a + RBV/ tydzień leczenia	810,00	810,00
Koszty terapii peg-IFN 2b + RBV/ tydzień leczenia	665,28	665,28
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	4 613,00	4 850,00**/4 832,00***
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty działań niepożądanych: wysypka		2 248,26
Koszty działań niepożądanych: świąd		1 638,81
Koszty działań niepożądanych: nudności		986,27
Koszty działań niepożądanych: biegunka		2 222,77
Koszty działań niepożądanych: anemia		3 045,05
Łagodne WZW C (obecna wiremia)		1 699,86
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)		2 245,33
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)		3 229,47
Łagodne WZW C (SVR)		352,56
Umiarkowane WZW C (SVR)		458,84
Wyrównana marskość wątroby (SVR)		1 632,82

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Niewyrównana marskość wątroby	10 772,82	
Rak wątrobowokomórkowy	37 497,92	
Przeszczep wątroby (1 rok)	204 437 (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 28 350,44 (> 30 dni po zabiegu)	
Przeszczep wątroby (2 rok)	18 956,41	
Koszty łączne		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty działań niepożądanych: wysypka	2 548,95	
Koszty działań niepożądanych: świąd	1 865,20	
Koszty działań niepożądanych: nudności	1 001,97	
Koszty działań niepożądanych: biegunka	2 315,90	
Koszty działań niepożądanych: anemia	3 078,21	
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 384,46	
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 096,85	
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	4 995,07	
Łagodne WZW C (SVR)	422,15	
Umiarkowane WZW C (SVR)	800,24	
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 017,60	
Niewyrównana marskość wątroby	14 859,58	
Rak wątrobowokomórkowy	38 926,89	
Przeszczep wątroby (1 rok)	204 437 (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 30 626,37 (> 30 dni po zabiegu)	
Przeszczep wątroby (2 rok)	19 972,78	
Koszty łączne		

* z uwzględnieniem 8% stawki VAT i marży hurtowej 7%.

** dla peg-IFN-2a

*** dla peg-IFN-2b

4.5.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Wnioskodawca przedstawił oszacowania dla trzech różnych populacji: populacji całkowitej –

[Redacted]	
------------	--

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania telaprewiru z terapią standardową w dożywnym horyzoncie czasowym (perspektywa wspólna)

Efekty zdrowotne	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		Liczba lat życia (LY)	
	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X	X
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X	X

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez/z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Parametr	vs terapia standardowa bez RSS	vs terapia standardowa z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca oszacował także warianty dodatkowe analizy kosztów-użyteczności w zależności od [REDACTED]

4.5.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Wnioskodawca przedstawił wyniki szacowania dla populacji całkowitej oraz w podziale na efekt poprzedniego leczenia.

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania telaprewiru z terapią standardową w dożywnym horyzoncie czasowym (perspektywa wspólna)

Efekty zdrowotne	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		Liczba lat życia (LY)	
	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Telaprewir + leczenie standardowe	Leczenie standardowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez/z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Parametr	vs terapia standardowa bez RSS	vs terapia standardowa z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Wnioskodawca przedstawił również oszacowanie ceny progowej [REDACTED]
[REDACTED] Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

4.5.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej telaprewiru jedynie dla populacji całkowitej.

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy o ponad 5%

Zmieniony parametr	Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo [zł]	Zmiana ceny progowej [%]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

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

Wnioskodawca nie przedstawił sposobu szacowania w analizie wrażliwości przy zmianie prawdopodobieństwa przejść między stanami zaczerpniętymi z badania Trent HCV – zaproponowane prawdopodobieństwa przejść odnoszą się do innych przedziałów wiekowych populacji niż przewiduje stratyfikacja założonej populacji całkowitej.

Wnioskodawca przedstawił również wielokierunkową analizę wrażliwości w wariacie pesymistycznym oraz optymistycznym, w której jako zmienne użyte zostały skuteczność telaprewiru w zakresie uzyskania SVR oraz użyteczności u chorych, którzy uzyskali SVR. Założono skrajne wartości niepewnych parametrów modelu związanych z wielkością efektu zdrowotnego i oszczędności kosztów leczenia powikłań WZW typu C w ramieniu telaprewiru. Zakres zmienności określono na podstawie założeń jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 31. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego (telaprewir vs SOC).

Scenariusz	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	% zmiana ICUR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocenę niepewności wyników analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono także w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości metodą symulacji Monte Carlo (1 000 prób symulacji).

Tabela 32. Niepewność wyników CUA w postaci 95%CI dla terapii trójlekowej telaprewir/PR(2a/2b) vs terapia standardowa PR(2a/2b).

Telaprewir/PR vs. Peg-2a+RBV	95% CI
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Analizy probabilistyczna wykazała, że niepewność wyników dotyczy głównie oszacowania średniego efektu inkrementalnego terapii, różnica kosztów w modelu jest względnie stabilna.

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Rysunek 3. Krzywa akceptacji efektywności kosztów terapii trójlekowej telaprewir/PR(2a/2b) vs terapia standardowa PR(2a/2b).



4.5.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy o ponad 5%

Zmieniony parametr	Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo [zł]	Zmiana ceny progowej [%]

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Analogicznie jak dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wnioskodawca przedstawił wielokierunkową analizę wrażliwości dla scenariusza pesymistycznego i optymistycznego.

Tabela 34. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego (telaprewir vs SOC).

Scenariusz	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	% zmiana ICUR

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy probabilistycznej.

Tabela 35. Niepewność wyników CUA w postaci 95%CI dla terapii trójlekowej telaprewir/PR(2a/2b) vs terapia standardowa PR(2a/2b).

Telaprewir/PR vs. Peg-2a+RBV	95% CI

Podobnie jak w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, analiza probabilistyczna wykazała, że niepewność wyników dotyczy głównie oszacowania średniego efektu inkrementalnego terapii, różnica kosztów w modelu jest względnie stabilna.

Rysunek 4. Krzywa akceptacji efektywności kosztów terapii trójlekowej telaprewir/PR(2a/2b) vs terapia standardowa PR(2a/2b).



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W okresie między złożeniem a opiniowaniem wniosku zmianie uległy ceny i sposób rozliczania leków stosowanych w terapii, tj. ceny interferonów oraz rybawiryny. Niemniej jednak zmiana ta nie wpływała w znaczący sposób na końcowe wyniki ICUR (zmiana poniżej 1,5%). W związku z tym zaniechano szczegółowych przeliczeń wszystkich scenariuszy z nowymi cenami zbytu leków.

Ponadto przeprowadzono analizę ekonomiczną wprowadzając prawdopodobieństwa progresji choroby, użyteczności stanów zdrowia, roczne koszty stanów zdrowia

[Redacted text]

Tabela 36 przedstawia wyznaczone wartości ICUR, które w porównaniu z ICUR ze scenariusza podstawowego wnioskodawcy są niższe (od 38% do 62%) oraz ceny progowe (różnica od 42% do 120% ceny podstawowej). Scenariusz ten obrazuje niepewność, jaką obarczona jest analiza ekonomiczna dla telaprewiru.

Tabela 36. Oszacowanie ICUR i ceny progowej Incivo przy alternatywnych danych wejściowych

ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Incivo [zł]	Zmiana ceny progowej [%]
Wariant podstawowy			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, przedstawiający wartość monetarną jaką płatnik poniesie za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dołączeniu telaprewiru do terapii standardowej. Przyjęty próg opłacalności, przy którym interwencję ocenia się mianem opłacalnej w porównaniu z komparatorem, wynosi 99 543 PLN za jeden dodatkowo uzyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG).

Średni efekt zdrowotny terapii z użyciem telaprewiru w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z przewlekłym WZW typu C, genotyp 1 w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł [REDACTED] w przypadku całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i [REDACTED] w przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W przypadku [REDACTED] Różnica wyników zdrowotnych wyniosła odpowiednio: [REDACTED] dla całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDACTED] dla całkowitej populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia najwyższą różnicę wyników zdrowotnych odnotowano dla subpopulacji pacjentów [REDACTED]

W przypadku dodania telaprewiru do standardowej terapii przewlekłego zakażenia HCV-1, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować płatnika [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] z RSS) i [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w przypadku chorych wcześniej nieleczonych (populacja całkowita). W przypadku chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (populacja całkowita) uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować płatnika [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] za opakowanie Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki EAN13: 5909990916436.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem produktu leczniczego Incivo (telaprewir) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C.

Wpływ na wydatki wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego zakładającego brak finansowania z budżetu NFZ produktu leczniczego Incivo (telaprewir), z zachowaniem finansowania dotychczas refundowanych technologii lekowych, a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego po wprowadzeniu finansowania przedmiotowego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Kluczowe założenia

Wydatki w porównywanych scenariuszach oszacowano w oparciu o liczebność populacji docelowej, której przypisano zużycie zasobów zdefiniowanych kategoriami kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy.

Dane dotyczące skuteczności leczenia oraz częstotliwości działań niepożądanych zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Prognozę sprzedaży i wydatków dla wszystkich rozważanych scenariuszy przeprowadzono na podstawie oszacowań liczebności populacji, danych ze sprawozdań NFZ, komunikatów NFZ, badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy oraz danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę. Dane te skompilowano z wynikami badań epidemiologicznych w zakresie długości trwania terapii przeciwwirusowej i wpływu telaprewiru na długość terapii.

Populację stosującą telaprewir będą stanowić pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego. W scenariuszu aktualnym pacjenci Ci stosować będą aktualnie refundowane opcje terapeutyczne (pegylowany IFN α + rybawiryna) natomiast w scenariuszu nowym zostanie do nich dołączony telaprewir.

W analizie wnioskodawcy rozważano utworzenie nowej grupy limitowej, w której umieszczony zostałyby jedynie przedmiotowy produkt leczniczy. Przyjęto, że telaprewir finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego posiadałby kategorię odpłatności „bezpłatne” (świadczeniobiorca nie ponosiłby kosztu nabycia telaprewiru).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono korzyści zdrowotne netto programu w postaci zwiększenia liczby pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *Sustained Virologic Response*; SVR) w wyniku zastosowania dodatkowo telaprewiru zamiast wyłącznie leczenia peginterferonami α i rybawiryną w rozważanej populacji leczonych w programie. Uwzględniono również dodatkowe koszty, jakie corocznie generują pacjenci z SRV, jak i niewyleczeni (różne w zależności od stadium WZW-C).

Obliczenia przeprowadzono w skrószycie kalkulacyjnym (Excel), który został udostępniony AOTM.

Populacja i wielkość sprzedaży

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej oraz ekonomicznej dla PegIFN α 2b i telaprewiru oraz danych o liczbie świadczeń zrealizowanych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia WZW-C.

Aktualnie do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego kwalifikują się chorzy na przewlekłe WZW-C w wieku powyżej 3 lat, u których stwierdzono:

- obecność wirerii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby;

a także świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.

Do leczenia z wykorzystaniem telaprewiru kwalifikować się będą dorośli pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z: obecnością wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej, obecnością przeciwciał antiHCV, potwierdzonym aktywnym zakażeniem genotypem 1 HCV

Oszacowanie liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie leczenia WZW C – zarówno w obecnym kształcie tego programu, jak i w ramach podgrupy wyróżnionej ze względu na spełnienie warunków włączenia do terapii trójlekowej z zastosowaniem telaprewiru, jest znacznie utrudnione. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w Polsce do leczenia aktywnego WZW C kwalifikować może się nawet 230 tys. osób.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się zgodnie z obecnie realizowanym programem do leczenia interferonami oszacowano na ok. 6 tysięcy osób rocznie (3 tys. pełnych kursów terapii rocznie). Szacunki te oparte są na danych na temat ilości terapii przeprowadzanych w ramach realizowanego aktualnie programu leczenia WZW-C.

Wraz z refundacją telaprewiru pojawi się skuteczna klinicznie terapia dla pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie lub z nawrotami po wcześniejszej terapii, dla których nie ma aktualnie refundowanych skutecznych opcji terapeutycznych.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił również wyniki BIA dla skrajnych wariantów liczebności populacji.

W scenariuszu minimalnym liczebność populacji docelowej wcześniej nieleczonej oszacowano na podstawie rocznej liczby rozpoznawanych nowych przypadków WZW-C u osób dorosłych z genotypem 1 HCV wg najnowszej definicji przypadku z 2009, opartej stricte na kryteriach laboratoryjnych. Średnia liczba rozpoznań w latach 2009-2011 roku wyniosła 2095 przypadków.

W scenariuszu maksymalnym liczebność populacji docelowej wcześniej nieleczonej oszacowano na podstawie rocznej liczby rozpoznawanych nowych przypadków WZW-C u osób dorosłych z genotypem 1 HCV wg definicji przypadku objawowego w latach 2005-2011, tj. od początku okresu obowiązywania definicji. Średnia ta wyniosła 2446 przypadków rocznie.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na finansowanie Incivo (telaprewir) oraz wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w analizie (PegIFN α 2a, PegIFN α 2b, rIFN α 2a, rIFN α 2b, IFN α , rybawiryna) w ramach programu lekowego i brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny + pacjenci).

Horyzont czasowy

Przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013–2014. Analizę opracowano przy założeniu, że zasady i poziom finansowania interferonów α pozostaną niezmienione w okresie, którego dotyczy prognoza. Przyjęto, że telaprewir będzie finansowany począwszy od stycznia 2013 roku.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów i zużywanych zasobów:

- koszty leków przeciwwirusowych (interferony α , rybawiryny, telaprewir);
- leczenie zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4;
- koszty związane z leczeniem przewlekłego WZW C, w tym zaawansowanej choroby wątroby (marskości, HCC lub przeszczepu wątroby);

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

- koszty monitorowania chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W analizie nie założono dyskontowania kosztów.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono ograniczeń anlizy BIA.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. 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	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	W zakładanym horyzoncie czasowym stabilizacja może nastąpić z powodu osiągnięcia górnej granicy środków finansowych, a nie zaspokojenia potrzeb populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Wprowadzenie do programu lekowego telaprewiru umożliwi jego zastosowanie u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu. ██████████
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	Szacunki wielkości populacji zostały oparte m.in. o dane NFZ .
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Założenia: program lekowy, odpłatność pacjenta „bezpłatnie”.
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	Uwzględniono istotne kategorie kosztowe
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotów w kwocie przekroczenia?	Tak	Przedstawiono obliczenia z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
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
--	-----	-----------------

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Całkowita populacja może wynosić nawet 230 tys chorych z aktywnym WZW-C – na podstawie wskaźników epidemiologicznych. [redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: [redacted] Rok 2: [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Brak danych. Dotychczas pacjenci przyjmowali telaprewir w ramach badań klinicznych.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: Brak danych Rok 2: Brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz nowy, wariant podstawowy: [redacted] Scenariusz nowy, wariant minimalny: [redacted] Scenariusz nowy, wariant maksymalny: [redacted]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza aktualnego.

[redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Wydatki całkowite w scenariuszu aktualnym ze zmodyfikowaną populacją	[redacted]	[redacted]
Koszty telaprewiru	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty leczenia WZW-C z scenariuszu aktualnym	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia pacjentów z SVR	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia pacjentów bez SVR	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia dodatkowych pacjentów włączonych do leczenia w scenariuszu z refundacją telaprewiru (w celu wyrównania populacji)	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Wydatki całkowite w scenariuszu nowym (z RSS)		
Wydatki całkowite w scenariuszu nowym (bez RSS)		
Koszty telaprewiru (z RSS)		
Koszty telaprewiru (bez RSS)		
Koszty leczenia pacjentów z SVR		
Koszty leczenia pacjentów bez SVR		

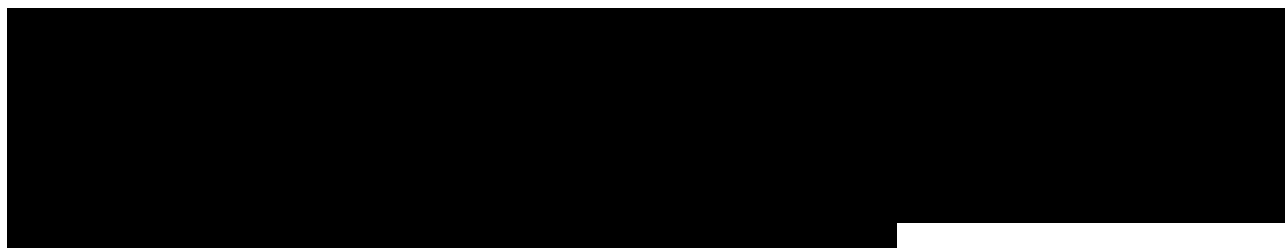
Poniższa tabela przedstawia, otrzymane w analizie wnioskodawcy, wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet (różnica pomiędzy kosztem generowanym realizacją scenariusza aktualnego a kosztem generowanym realizacją scenariusza nowego).

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Całkowite wydatki inkrementalne (z RSS)		
Inkrementalne koszty terapii przeciwwirusowej, w tym (z RSS):		
Koszty terapii trójlekowej (z RSS)		
Koszty terapii standardowej		
Koszty leczenia pacjentów po terapii (z i bez SVR)		
Całkowite wydatki inkrementalne (bez RSS)		
Inkrementalne koszty terapii przeciwwirusowej, w tym (bez RSS):		
Koszty terapii trójlekowej (bez RSS)		
Koszty terapii standardowej		
Koszty leczenia pacjentów po terapii (z i bez SVR)		

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Wydatki całkowite w scenariuszu bez refundacji telaprewiru	██████	██████
	Wydatki całkowite w scenariuszu z refundacją telaprewiru (z RSS)	██████	██████
	Całkowite wydatki inkrementalne (z RSS)	██████	██████
	Wydatki całkowite w scenariuszu z refundacją telaprewiru (bez RSS)	██████	██████
	Całkowite wydatki inkrementalne (bez RSS)	██████	██████
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Wydatki całkowite w scenariuszu bez refundacji telaprewiru	██████	██████
	Wydatki całkowite w scenariuszu z refundacją telaprewiru (z RSS)	██████	██████
	Całkowite wydatki inkrementalne (z RSS)	██████	██████
	Wydatki całkowite w scenariuszu z refundacją telaprewiru (bez RSS)	██████	██████
	Całkowite wydatki inkrementalne (bez RSS)	██████	██████



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W trakcie oceny przeprowadzonej przez Agencję nie zidentyfikowano błędów wpływających krytycznie na wiarygodność oszacowań przedstawionych w analizie BIA wnioskodawcy.



5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

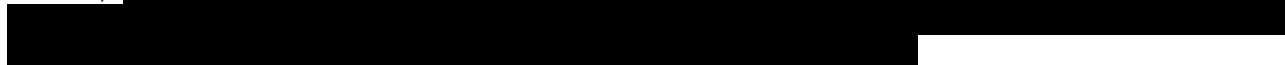
Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku telaprewir w ramach programu leczenia WZW-C na budżet płatnika publicznego (NFZ).





6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. risk-sharing scheme) zakłada,



Agencja nie ma uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

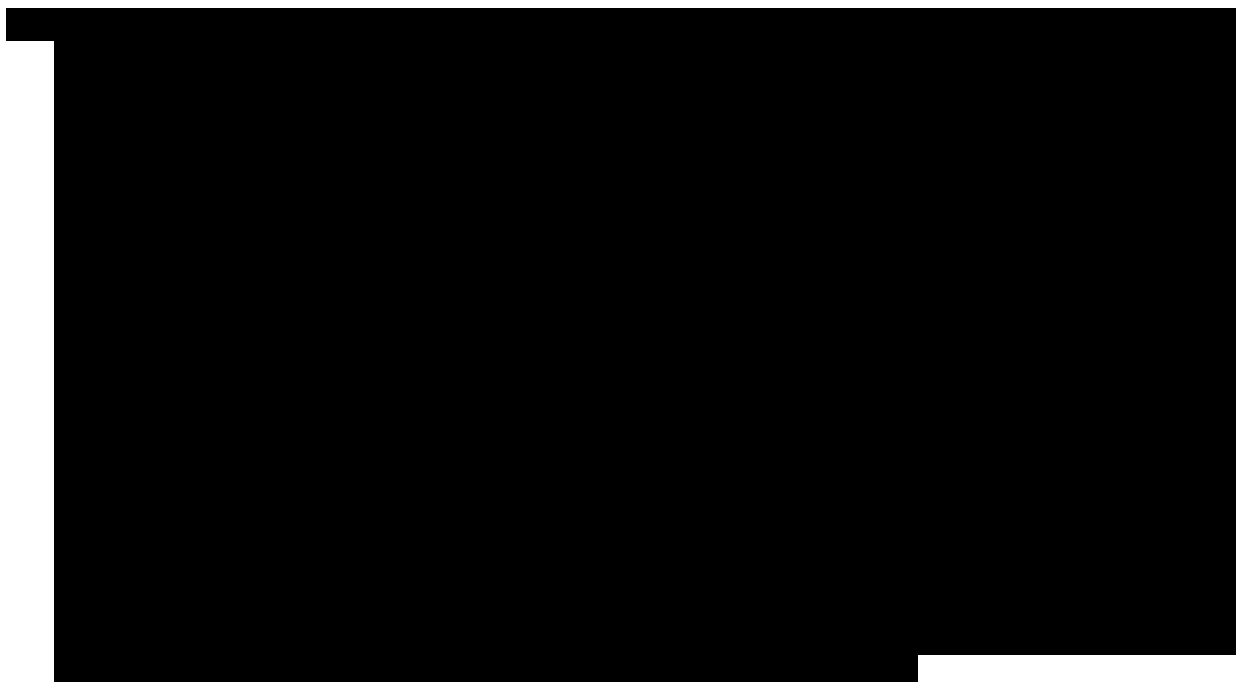
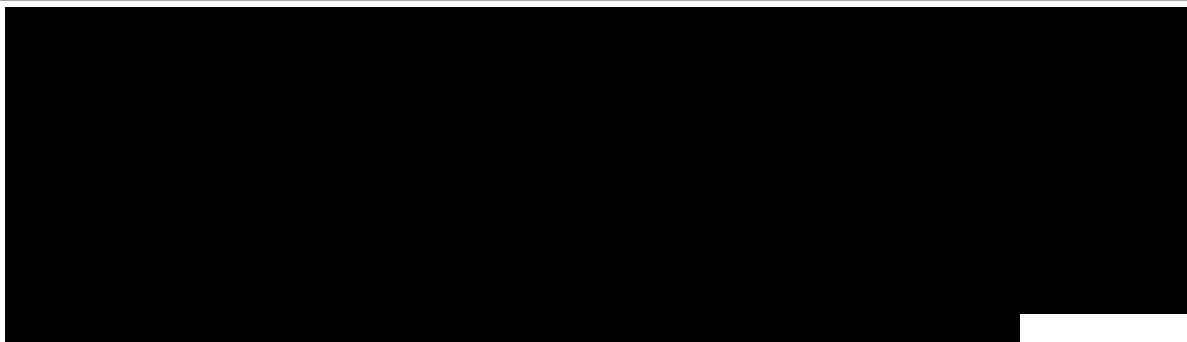
Jednen z ekspertów klinicznych zgłasza wątpliwość, „czy chorzy z koinfekcją HIV/HCV i HCV/HBV oraz chorzy po przeszczepieniach wątroby będą musieli spełniać te same kryteria co populacja ogólna. Rozważając bowiem zasadność leczenia priorytetowego chorych, nie mam żadnych wątpliwości, że chorzy z manifestacją poza wątrobową powinni być grupą priorytetową do leczenia, ale grupę tę należy rozszerzyć o chorych z infekcją HIV/HCV, HBV/HCV oraz chorych po przeszczepieniach narządów. Mimo że grupy chorych nie są reprezentowane w badaniach rejestracyjnych, brak jest racjonalnych przesłanek do pozbawienia tych chorych możliwości takiej terapii na równi z chorymi z manifestacją pozawątrobową”.

Jeden z ekspertów zgłosił uwagę odnośnie do włączenia wyłączenie populacji z genotypem IL28B TT (wśród pacjentów urzędnie nieleczonych). „Jeżeli powodem wybrania populacji TT do terapii trójlekowej była niska skuteczność leczenia standardowego dwulekowego, to należy pamiętać, że po zastowowaniu leczenia dwulekowego wartości SVR są jednakowo niskie u chorych z genotypem TT i CT. Dlatego uzasadnionym merytorycznie byłoby objęcie wskazaniem pacjentów z genotypami CT i TT.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C



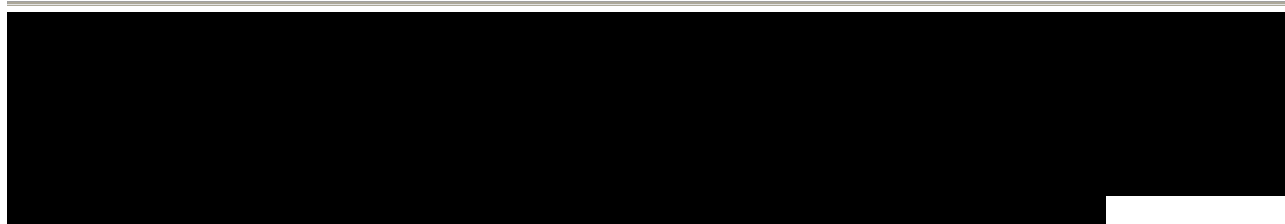
[Redacted text line]

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



[Redacted text line]





9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru w WZW C

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
REKOMENDACJE POLSKIE			
<p>Polska Grupa Ekspertów HCV, 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p>	<p>Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C</p>	<p>Nie opisano metodyki formułowania rekomendacji</p>	<p>Terapię trójlekową - peg-IFN α + rybawiryna + telaprewir – <u>określono jako „nową opcję” leczenia</u> dorosłych osób zakażonych genotypem 1 HCV (podobnie, jak połączenie z boceprewirem).</p> <p>W/w połączenia wg autorów rekomendacji znacznie podnoszą skuteczność standardowej terapii dwulekowej, poprzez bezpośrednie zahamowanie replikacji HCV.</p> <p>W przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności zaleca się leczenie chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z włóknieniem wątroby ($S > 1$), • oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, • hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, • współzakażonych HBV lub HIV, • z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna). <p>W innym miejscu rekomendacji terapię trójlekową z telaprewirem lub boceprewirem określa się jako „standardowe leczenie” zakażenia genotypem 1 HCV osób dorosłych.</p> <p>Wybór inhibitora proteazy powinien być dokonany po przedstawieniu pacjentowi zrozumiałej informacji o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych charakterystycznych dla każdego z tych leków. W terapii trójlekowej stosowany jest wyłącznie peg-IFN α (tj. nie może być stosowany peg-IFN). Jeżeli działania niepożądane w czasie terapii trójlekowej powodują konieczność modyfikacji leczenia, w pierwszej kolejności należy odstawić inhibitor proteazy. Dopuszcza się możliwość wcześniejszego redukcji dawek rybawiryny w przypadku narastania niedokrwistości. Ze względu na duże ryzyko selekcji szczepów opornych monoterapię z zastosowaniem inhibitorów proteazy jest niedopuszczalna.</p> <p><u>Zasady terapii z zastosowaniem telaprewiru</u></p> <p>Leczenie trójlekowe z zastosowaniem TVR nie jest poprzedzone fazą wstępną i jest prowadzone od początku w skojarzeniu z PegIFN α z RBV zawsze przez 12 tygodni, po czym odstawiony zostaje TVR i pacjent otrzymuje wyłącznie PegIFN α i RBV. Dawki PegIFN α i RBV są identyczne jak w leczeniu dwulekowym. TVR podaje się doustnie w dawce trzy razy 750 mg/dziennie. Terapię trójlekową z TVR należy przerwać, gdy wartość HCV RNA przekracza 1000 j.m./mL w 4 lub 12 tygodniu. Nie dotyczy to chorych z marskością wątroby etiologii HCV.</p> <p><u>Chorzy dotychczas nieleczeni i leczeni nieskutecznie z nawrotem wirerii (HCV RNA było niewykrywalne na koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia).</u></p> <p>Czas leczenia:</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

			<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie - dotyczy chorych, u których w 4 i 12 tygodniu terapii wiremia jest niewykrywalna. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzimy leczenie trójlewkowe, później przez następne 12 tygodni stosujemy terapię dwulekową (PegIFN α z RBV), • 48 tygodni - dotyczy chorych, u których w 4 lub 12 tygodniu terapii wiremia była wykrywalna lecz <1000 j.m./mL. Przez pierwsze 12 tygodni prowadzimy leczenie trójlewkowe, później przez następne 36 tygodni stosujemy terapię dwulekową. <p><u>Chorzy uprzednio leczeni nieskutecznie z powodu częściowej odpowiedzi wirusologicznej lub całkowitego jej braku (ang. null responders).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie powinno trwać 48 tygodni; przez pierwsze 12 tygodni stosujemy terapię trójlewkową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. PegIFN α i RBV. • Postępowanie takie powinno być stosowane również u chorych, u których brakuje możliwości analizy wirerii w przebiegu poprzedniej terapii. <p><u>Chorzy na marskość wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie)</u> Leczenie powinno trwać 48 tygodni; przez pierwsze 12 tygodni stosujemy terapię trójlewkową, a następnie przez kolejne 36 tygodni dwulekową, tj. wyłącznie PegIFN α i RBV (niezależnie od odpowiedzi w 4 i 12 tygodniu).</p>
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE			
<p>Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, USA 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak dodatkowych źródeł wsparcia finansowego. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Aktualizacja wytycznych postępowania w zakażeniu HCV</p>	<p>Rekomendacje oparte na dowodach naukowych. Dla poszczególnych zaleceń określono klasę (odzwierciedlającą stosunek korzyści do ryzyka: I-III) i poziom (siła dowodów naukowych: A-C).</p>	<p><u>Rekomendacje dla terapii pierwszej linii pacjentów zakażonych genotypem 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN α i rybawiryna, w skojarzeniu z <u>boceprewirem</u> (800 mg p.o. co 7–9 godz. z pokarmem) lub <u>telaprewirem</u> (750 mg p.o. co 7–9 godz. z 20 g tłuszczu), jest standardem leczenia większości dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>telaprewiru</u> stosowany jest u nieleczzonego pacjenta bez marskości wątroby, u którego wystąpiła rozszerzona odpowiedź wirusologiczna, (tj. rozszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna; HCV RNA $<10–15$ j.m./ml w tyg. 4 i 12, wg definicji przyjmowanych w badaniach klinicznych telaprewiru), leczenie telaprewirem należy przerwać w 12 tyg., a leczenie peg-IFN i rybawiryną powinno być kontynuowane przez kolejne 12 tyg. Jeżeli HCV RNA jest wykrywalne, ale $< 1,000$ j.m. / ml w 4. tyg. i pozostaje na poziomie < 1000 j.m. / ml lub niewykrywalne w 12 tyg., leczenie telaprewirem powinno zostać przerwane w 12 tyg., a peg-IFN i rybawiryna – kontynuowane przez kolejne 36 tyg. [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>telaprewiru</u> stosowany jest u nieleczzonego pacjenta z marskością wątroby, u którego uzyskano HCV RNA niewykrywalne lub $< 1,000$ j.m. / ml w 4. i 12. tyg., należy przerwać leczenie telaprewirem w 12 tyg., a peg-IFN i rybawiryną – kontynuować przez kolejne 36 tyg. [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>boceprewiru</u> stosowany jest u nieleczzonego pacjenta bez marskości wątroby, a HCV RNA ulega obniżeniu o $\geq 1 \log_{10}$ w trakcie 4-tyg. okresu wstępnego leczenia oraz jest niewykrywalne w tyg. 8-24, wystarczające jest leczenie w schemacie trójlewkowym przez 24 tygodnie. Jeżeli HCV RNA jest wykrywalne w 8. tyg., ale pozostaje na poziomie < 100 j.m./ml w 12. tyg. oraz jest ujemne w 24. tyg., terapia trójlewkowa powinna być kontynuowana do 36. tyg., po czym powinien nastąpić 12-tyg. okres terapii dwulekowej peg-IFN i rybawiryną. Jeżeli poziom HCV RNA ulegnie obniżeniu o $< 1 \log_{10}$ w trakcie okresu wstępnego leczenia, terapia trójlewkowa powinna być kontynuowana przez 44 tyg. [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>boceprewiru</u> stosowany jest u nieleczzonego pacjenta z marskością wątroby, wymagana jest 44-tygodniowa terapia w schemacie boceprewir/peg-IFN/ rybawiryna, poprzedzona 4-tygodniowym okresem leczenia wstępnego [Klasa I, Poziom A]. <p><u>Rekomendacje dla terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (nonresponders) i pacjentów, u których wystąpił nawrót (relapsers), zakażonych genotypem 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponowne leczenie (re-terapia) <u>boceprewirem</u> lub <u>telaprewirem</u> z peg-IFN i rybawiryną można rozważyć u pacjentów, u których zawiodło poprzednie leczenie peg-IFN z rybawiryną, w szczególności u pacjentów z nawrotem [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli re-terapia pacjenta bez marskości wątroby, u którego uzyskano częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie (<i>partial responder</i>) lub u którego wystąpił nawrót (<i>relapser</i>), prowadzona jest z udziałem <u>boceprewiru</u>, rekomendowany czas leczenia wynosi 36 tyg., jeżeli HCV RNA jest wykrywalne w tygodniach 8-24. Jeżeli HCV RNA jest wykrywalne w 12. tyg., ale pozostaje na poziomie < 100 j.m. / ml i jest niewykrywalne w tyg. 24-36, leczenie boceprewirem może zostać przerwane w 36. tyg., a leczenie peg-IFN i rybawiryną może być kontynuowane przez kolejne 12 tyg. [Klasa I, Poziom B].

			<ul style="list-style-type: none"> • W przypadkach stosowania schematu z udziałem <u>boceprewiru</u> w re-terapii pacjentów z marskością wątroby, czas leczenia wynosi 48 tyg., jeżeli HCV RNA jest wykrywalny w 12. tyg., ale < 100 j.m. / ml i jest niewykrywalny w tyg. 24 – 36 [Klasa I, Poziom B]. • W przypadkach stosowania schematu z udziałem <u>boceprewiru</u> w re-terapii pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (<i>null responders</i>), czas leczenia wynosi 48 tyg. jeżeli HCV RNA jest wykrywalny w 12. tyg., ale < 100 j.m. / ml i jest niewykrywalny w tyg. 24 – 36 [Klasa II, Poziom C]. • W przypadkach stosowania schematu z udziałem <u>telaprewiru</u> w re-terapii pacjentów, u których wystąpił nawrót zakażenia (<i>relapsers</i>) i HCV RNA jest niewykrywalny w tyg. 4. i 12., leczenie telaprewirem należy przerwać w 12. tyg., a peg-IFN i rybawiryna powinny być kontynuowane przez kolejnych 12. tyg. Jeżeli HCV RNA jest wykrywalny, ale < 1000 j.m. / ml w 4. lub 12 tyg., można wycofać telaprewir w 12. tyg. i kontynuować peg-IFN i rybawirynę przez kolejnych 36 tyg. [Klasa I, Poziom B]. • W przypadkach stosowania <u>telaprewiru</u> w re-terapii pacjentów, u których uzyskano częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie (<i>partial responders</i>) oraz pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (<i>null responders</i>) i HCV RNA pozostaje na poziomie < 1000 j.m./ml w 4. i 12. tyg., należy zaprzestać leczenia telaprewirem w 12. tyg., a peg-IFN α z rybawiryną powinny być kontynuowane przez kolejnych 36 tyg. [Klasa I, Poziom B] <p><u>Inne, wybrane zalecenia dotyczące leczenia inhibitorami proteazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inh bitory proteazy powinny być stosowane w pełnych zalecanych dawkach a bo ich stosowanie powinno zostać przerwane [Klasa I, Poziom A]. • U pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną marskością wątroby (Klasa <7 w skali Childa-Pugha), prawidłową liczbą neutrofilii (>1,5 tys./mm³) i prawidłową liczbą płytek krwi (>75 tys. / mm³) należy rozważyć leczenie z udziałem boceprewiru (44. tyg.) lub telaprewiru (12 tyg.) w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w standardowych dawkach przez 48 tyg. [Klasa I, Poziom B]. <p><u>Subpopulacje, w których nie zalecono stosowania inh bitorów proteazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakażeni genotypem 1, należący do następujących subpopulacji, powinni być leczeni <u>peg-IFN α</u> (lub – w niektórych przypadkach, <u>IFN α</u>) z <u>rybawiryną</u>: niektórzy pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby [Klasa 1, Poziom A], niektórzy pacjenci po przeszczepie wątroby [Klasa IIa, Poziom B], z chorobą nerek [Klasa IIa, Poziom C], ze współistniejącym zakażeniem HIV [Klasa I, Poziom B]. • U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny może być prowadzona <u>monoterapia peg-IFN α</u> [Klasa I, Poziom A].
<p>AASLD, USA 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano. Podano źródła potencjalnego konfliktu interesów każdego z autorów.</p>	<p>Aktualizacja wytycznych leczenia przewlekłego WZW C, genotyp 1</p>	<p>Rekomendacja oparta na dowodach naukowych. Dla poszczególnych zaleceń określono klasę (odzwierciedlającą stosunek korzyści do ryzyka) i poziom (siła dowodów naukowych).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Boceprewir i telaprewir wykazały silną inh bicję replikacji genotypu 1 HCV i wyraźnie poprawiły odsetki SVR w grupach dotychczas nieleczonych, jak i leczonych wcześniej pacjentów. • Stosowane w monoterapii leki te powodują gwałtowną selekcję szczepów opornych, co prowadzi do nieskuteczności wirusologicznej leczenia. Kojarzenie któregośkolwiek z inh bitorów proteazy z peg-IFN i rybawiryną ogranicza selekcję opornych szczepów i zwiększa odsetek odpowiedzi wirusologicznych. <p><u>Rekomendacje dotyczące dotychczas nieleczonych pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Telaprewir lub boceprewir, stosowane w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, zalecono jako terapie optymalne dla przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV [Klasa I, Poziom A] • Boceprewir i telaprewir nie powinny być stosowane w monoterapii, bez peg-IFN α i rybawiryny dawkowanej na podstawie ciężaru ciała [Klasa I, Poziom A] <p><u>Rekomendacje dotyczące uprzednio leczonych pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponowne leczenie boceprewirem lub telaprewirem, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, są rekomendowane pacjentom, u których nastąpił nawrót wirusologiczny lub, u których wystąpiła częściowa odpowiedź w poprzednim kursie leczenia standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny [Klasa 1, Poziom A] • Ponowne leczenie <u>telaprewirem</u>, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną można rozważyć u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny (<i>prior null responders</i>) [Klasa 2b, Poziom B] (<i>null responders</i> byli wykluczani z badań testujących boceprewir, stąd brak danych dotyczących efektywności boceprewiru w tej subpopulacji pacjentów) • Leczenie uzależnione od odpowiedzi (RGT) z udziałem boceprewiru lub telaprewiru:

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

			<ul style="list-style-type: none"> – można rozważyć u pacjentów z nawrotem [Klasa 2a, Poziom B dla boceprewiru; Klasa 2b, Poziom C dla telaprewiru], – można rozważyć u pacjentów, u których poprzednio uzyskano częściową odpowiedź [Klasa 2b, Poziom B dla boceprewiru; Klasa 3, Poziom C dla telaprewiru], – nie jest rekomendowane u pacjentów, u których poprzednio nie uzyskano odpowiedzi (<i>null responders</i>) [Klasa 3, Poziom C], <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci poddani re-terapii <u>boceprewirem</u> z peg-IFN α i rybawiryną, u których w 12 tygodniu wykrywalne jest HCV RNA >100 j.m. powinni zostać wycofani z leczenia, ze względu na znaczne ryzyko rozwinięcia oporności na leki przeciwwirusowe [Klasa 1, Poziom B] • Pacjenci poddani re-terapii <u>telaprewirem</u> z peg-IFN α i rybawiryną, u których w 4 lub 12 wykrywalne jest HCV RNA >1000 j.m. powinni zostać wycofani z leczenia, ze względu na znaczne ryzyko rozwinięcia oporności na leki przeciwwirusowe [Klasa 1, Poziom B] • U pacjentów, u których w leczeniu inhibitorem proteazy nie uzyskano SVR, u których nastąpił przełom wirusologiczny lub nawrót, nie powinni być poddawani kolejnej terapii innym inhibitorem proteazy [Klasa 2a, Poziom C] (rekomendacja związana z ryzykiem rozwoju opornych szczepów wirusa). • Genotyp IL28B stanowi silny predyktor SVR w leczeniu standardowym (peg-IFN α + rybawiryna), jak i w terapii trzylekowej u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Przeprowadzenie testu można rozważyć jeżeli pacjent lub świadczeniodawca potrzebuje dodatkowej informacji o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie lub przewidywanego czasu trwania terapii [Klasa 2a, Poziom B].
<p>EASL, Europa 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Nie podano.</p> <p>Każdy z autorów wymienił potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p>[UWAGA: Wytuczne wydano po zakończeniu badań III fazy ale przed rejestracją telaprewiru i boceprewiru w UE i USA]</p>	<p>Postępowanie w ostrych i przewlekłych zakażeniach HCV</p>	<p>Rekomendacje oparte na dowodach naukowych.</p> <p>Jakość dowodów naukowych i siłę rekomendacji sklasyfikowano w systemie GRADE.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>A: wysoka – niskie prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią pewność oszacowania efektu zdrowotnego;</p> <p>B: umiarkowana – Jest prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczący wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą to zmienić oszacowanie;</p> <p>C: niska – Jest wysoce prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczący wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą to zmienić oszacowanie; oszacowanie skali przewidywanej zmiany jest obciążone znaczną niepewnością.</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>1: Silna – Czynniki determinujące siłę rekomendacji obejmują jakość dowodów, przypuszczalne wyniki ważne dla pacjenta i koszty;</p> <p>2: Słaba – Różnicowanie preferencji i wartości lub większa niepewność; rekomendacja podjęta z mniejszą pewnością, przy wyższych kosztach lub zużyciu</p>	<p>Przewiduje się, że telaprewir i boceprewir prawdopodobnie zostaną zarejestrowane przez EMA i FDA, co radykalnie zmieni strategię leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV w krajach, w których te terapie będą dostępne.</p> <p>Na rejestrację nowych terapii, w tym inhibitorów proteazy HCV w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, powinni oczekiwać pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii peg-IFN α i rybawiryną (nie powinni być poddawani reterapii [A2]).</p> <p>Oczekiwanie na terapię trójlekową powinno być również rozważone w przypadku pacjentów zakażonych genotypem 1 z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby.</p> <p>Nowe leki (w tym telaprewir i boceprewir) powinny być stosowane wyłącznie zgodnie z charakterystykami.</p> <p>Z nowymi terapiami mogą wiązać się następujące wyzwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko nagłego pojawienia się lekooporności, w szczególności u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię, pacjentów nie w pełni przestrzegających zaleceń i pacjentów nietolerujących optymalnych dawek peg-IFN lub rybawiryny; • konieczność ścisłego i częstego monitorowania poziomu HCV RNA w surowicy; • niższe odsetki odpowiedzi na terapię trójlekową u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby; • przestrzeganie przez pacjentów zasad przerwania podawania leku przeciwwirusowego lub całej terapii; • dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem inhibitorów proteazy. <p>Wytuczne zostaną zrewidowane po rejestracji nowych terapii [jednak do dnia 05.05.2012. na www EASL nie odnaleziono aktualizacji]</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

		zasobów.	
<p><i>Prescrire International</i>, 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano.</p>	<p>Ocena nowego leku – telaprewir – pod względem efektywności klinicznej, działań niepożądanych, stosunku korzyści do ryzyka i wygody stosowania</p>	<p>Rekomendacja oparta na dowodach naukowych. Standardowa metodologia <i>Prescrire</i>, obejmująca weryfikację wyboru publikacji (wyszukiwanie w bazach bibliograficznych i wybranych czasopismach), ich analizę, zewnętrzną recenzję i kontrolę jakości.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ogólna: „offers an advantage”, tj. produkt wnosi nową korzyść do terapii przewlekłego WZW C, ale jego wprowadzenie nie powoduje fundamentalnej zmiany w praktyce klinicznej Dodanie telaprewiru znacznie zwiększa odsetki SVR w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C genotypu 1, dotychczas nieleczonych lub u których zawiodła standardowa terapia peg-IFN z rybawiryną Nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących telaprewir z boceprewirem; pośrednie porównanie istniejących danych nie może stanowić podstawy do jakichkolwiek pewnych wniosków w zakresie względnej skuteczności tych leków W świetle danych dostępnych na koniec 2011 r. wydaje się, że profil działań niepożądanych telaprewiru jest bardziej uciążliwy niż boceprewiru i obejmuje zaburzenia skórne Wpływ na ograniczenie chorobowości związanej z przewlekłym WZW C i śmiertelności nie jest znany <u>Telaprewir może być wskazany w leczeniu określonych pacjentów, po wcześniejszej próbie leczenia boceprewirem</u>, ale konieczne są badania obejmujące dłuższy okres obserwacji i istotne kliniczne punkty końcowe oraz ściśle monitorowanie działań niepożądanych

Odnaleziono **cztery zagraniczne wytyczne**, które ustosunkowują się do stosowania telaprewiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego HCV. Leczenie telaprewirem wybranych grup chorych **rekomenduje również Polska Grupa Ekspertów HCV**. Określają oni leczenie telaprewirem w połączeniu z terapią standardową jako „nową opcję” **leczenia dorosłych osób zakażonych genotypem 1 HCV**. W rekomendacjach określono również szczegółowe schematy leczenia uwzględniające tę nową opcję terapeutyczną w różnych grupach pacjentów takich jak **chorzy dotychczas nieleczeni i leceniu nieskutecznie z nawrotem wirerii, chorzy uprzednio leceniu nieskutecznie z powodu częściowej odpowiedzi wirusologicznej lub całkowitego jej braku (ang. null responders) oraz chorzy na marskość wątroby (zarówno nieleczeni jak i leceniu nieskutecznie)**.

Według wytycznych Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program wydanych w USA w 2012 roku telaprewir lub boceprewir w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną stanowią pierwszą linią leczenia pacjentów zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A] oraz dla tych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (nonresponders) i pacjentów, u których wystąpił nawrót (relapsers), zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A]. Wytyczne te, jako jedyne z cytowanych, wyodrębniają grupę pacjentów u których nie zaleca się stosowania inhibitorów proteazy.

AASLD zaleca terapię trójlekową w tych samych grupach pacjentów (dotychczas nieleczeni pacjenci zakażeni przewlekłe genotypem 1 HCV; pacjenci uprzednio leceniu standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny, u których nastąpił nawrót wirusologiczny lub, u których wystąpiła częściowa odpowiedź w poprzednim kursie leczenia oraz u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym IFN α lub peg-IFN α w połączeniu lub bez rybawiryny (prior null responders). Rekomendacje AASLD ustosunkowują się również do oznaczania **genotypu IL 28B**. Podkreślają one, że genotyp ten stanowi silny predyktor odpowiedzi wirusologicznej na leczenie trójlekowe. **Według AASLD przeprowadzenie testu można rozważyć jeżeli pacjent lub świadczeniodawca potrzebuje dodatkowej informacji o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie lub przewidywanego czasu trwania terapii** [Klasa 2a, Poziom B]. Obie rekomendacje amerykańskie podkreślają, że telaprewir może być użyty tylko w połączeniu z terapią standardową i w pełnej dawce, ze względu na selekcję szczepów opornych.

Wytyczne EASL były wydane jeszcze przed rejestracją telaprewiru przez EMA i FDA. Nie ustosunkowują się one dokładnie do roli nowych leków w terapii przewlekłego WZW C, nakreślając jedynie grupy pacjentów u których należałoby rozważyć terapię tymi lekami. Grupy te pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii peg-IFN α i rybawiryną oraz pacjenci zakażeni genotypem 1 z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby.

W najstarszych rekomendacjach z 2010 roku *Prescrire International* znaleźliśmy informację mówiącą o skuteczność telaprewiru w zwiększaniu odsetka SVR w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C genotypu 1, dotychczas nieleczonych lub u których zawiodła standardowa terapia peg-IFN z rybawiryną. Telaprewir może być wskazany w leczeniu określonych pacjentów, po wcześniejszej próbie leczenia boceprewirem W świetle danych dostępnych na koniec 2011 r. wydaje się, że profil działań niepożądanych telaprewiru jest bardziej uciążliwy niż boceprewiru i obejmuje zaburzenia skórne jednak nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących telaprewir z boceprewirem; *Prescrire International* podkreśla, że pośrednie

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

porównanie istniejących danych nie może stanowić podstawy do jakichkolwiek pewnych wniosków w zakresie względnej skuteczności tych leków

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla telaprewiru w przewlekłym WZW C, genotyp 1

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

		<p>jednak porównywania strategii sekwencyjnych nie ujęto w wyjściowym wymaganym zakresie analiz [NICE scope], w związku z czym wystąpienie do producenta o wykonanie takiego porównania nie byłoby właściwe. Ponadto eksperci ze strony pacjentów zgłosili, że przyjęcie strategii leczenia telaprewirem wyłącznie pacjentów, u których zawiodło leczenie peg-IFN α i rybawiryną, nie zostałyby dobrze przyjęte przez pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet uznał, że pomimo nieobecności pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV w badaniach rejestracyjnych, nie można bazując na obecnie dostępnych danych wskazać powodu do różnicowania świadczeń ze względu na ten czynnik. • Komitet uznał, że telaprewir nie spełnia kryteriów NICE dla zróżnicowanego dyskontowania korzyści zdrowotnych, co jednak pozostaje bez wpływu na rekomendację wobec telaprewiru. • Rozważając potencjalną innowacyjność telaprewiru Komitet uznał, że jest to nowa, wartościowa terapia leczenia przewlekłego WZW C (jakkolwiek nie stanowi przełomu w leczeniu WZW C). Komitet miał na uwadze, że niektóre korzyści zdrowotne nie zostały włączone do oszacowania QALY.
<p>PBAC (Australia), marzec 2012</p>	<p>Telaprewir, 375 mg, Incivo; Ponowne rozpatrzenie wniosku o refundację, w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych*, we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z peg-IFNα i rybawiryną, przewlekłego WZW C, genotyp 1, u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, spełniających określone kryteria.</p> <p>Wnioskowane warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekcja 100 (Program Leków Wysokospecjalistycznych) • Do stosowania w szpitalach prywatnych i publicznych, po uzyskaniu specjalnej zgody • Prowadzone w akredytowanym ośrodku leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, przewlekłego WZW C u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, spełniających wszystkie, następujące kryteria: (1) Udokumentowane, przewlekłe zakażenie genotypem 1 HCV (powtórzone, pozytywny wynik testu wykrywającego przeciwciała anti-HCV i HCV RNA); (2) Kobiety w wieku rozrodczym niebędące w ciąży, niekarmiące oraz stosujące, razem z partnerem, skuteczną antykoncepcję (każde z partnerów). Mężczyźni – stosujący, wraz z partnerkami, skuteczną antykoncepcję (każde z partnerów). Partnerki pacjentów-mężczyzn nie są ciężarne. • Czas leczenia jest ograniczony do jednego, 12-tygodniowego kursu. 	<p><u>Zalecenia:</u> Odroczyć decyzję; konieczne podjęcie negocjacji cenowych, prowadzących do znacznego, dalszego obniżenia ceny, co spowoduje zmniejszenie wpływu niepewności na współczynnik efektywności kosztów. PBAC uważa ponadto, że korzystne mogłoby być spotkanie z podmiotem odpowiedzialnym, podczas którego zostałyby ściślej określone miejsce boceprewiru w postępowaniu klinicznym, znaczenie jakościowej i ilościowej oceny HCV RNA i IL28B oraz grupa pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia telaprewirem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wg PBAC stosunek kosztów do efektów zdrowotnych jest obciążony znaczną niepewnością i może być nieakceptowalnie wysoki, podobnie jak szacowany wpływ na budżet. PBAC zauważyła, że głównym źródłem niepewności w modelu ekonomicznym są dane wejściowe; jednocześnie PBAC wzięła pod uwagę, że lepsze dane wejściowe nie są obecnie dostępne. PBAC miała również na uwadze, że potrzebne są dodatkowe opcje leczenia przewlekłego WZW C oraz uwzględniła uwagi <i>Australian Liver Association</i>, <i>Australasian Society for HIV Medicine</i> i <i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> odnośnie do miejsca telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC odnotował, że telaprewir jest obecnie zarejestrowany w Australii i że liczba jakościowych i ilościowych testów na obecność HCV RNA, wymaganych wg ChPL do określenia dawkowania boceprewiru oraz określonych we wnioskowanych warunkach finansowania pozostają w zakresie maksymalnej rocznej liczby badań aktualnie finansowanych w ramach <i>Medical Benefits Schedule</i>. • PBAC zwrócił uwagę, że leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną (przy czasie leczenia peg-IFN α i rybawiryną uzależnionym od wirusologicznej odpowiedzi na leczenie) prowadziło do istotnego zwiększenia proporcji dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, uzyskujących surogatowy punkt końcowy, jakim jest niewykrywalne HCV RNA w 24 tyg. po podaniu ostatniej planowej dawki testowanego leku, w porównaniu do peg-IFN α i rybawiryny w skojarzeniu z placebo, przy 48 tygodniowym leczeniu peg-IFN α i rybawiryną, w badaniu ADVANCE. Zwrócono również uwagę, że dodatkowe badania przedłożone przez wnioskodawcę (PROVE 1, PROVE 2, <i>Kumada 2011</i> i ILLUMINATE) wspierają twierdzenie o przewadze telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną nad placebo w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, w proponowanym schemacie dawkowania, w zakresie SVR. • PBAC nie zaakceptował twierdzenia wnioskodawcy o porównywalnym bezpieczeństwie terapii telaprewirem w skojarzeniu z leczenia peg-IFN α i rybawiryną i terapii dwulekowej peg-IFN α i rybawiryną, w horyzoncie pełnego kursu terapii. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych PBAC uznał bezpieczeństwo terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru za niższe od bezpieczeństwa terapii dwulekowej (bez telaprewiru), zważając wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem schematu z telaprewirem, w porównaniu to terapii bez telaprewiru w całym kursie leczenia (tydz. 1-24 lub 1-48) w badaniu ADVANCE. PBAC zwrócił również uwagę, że najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, występującymi u leczonych w schemacie z telaprewirem, w porównaniu do leczenia bez telaprewiru, były: niedokrwistość i zaburzenia skóry, takie jak rumień. • W rekomendacji szczegółowo omówiono obszary niepewności związane z oceną ekonomiczną telaprewiru. • Ogólnie, PBAC uznał efektywność kosztów telaprewiru za obciążoną znaczną niepewnością. Zauważono, że wyniki wariantów podstawowych kształtowały się w granicach 15 000-45 000/QALY w leczeniu pierwszej linii i były niższe, chociaż zawierały się w tym samym zakresie, w leczeniu pacjentów uprzednio leczonych. Jednocześnie wg PBAC liczne dane wejściowe do modelu prawdopodobnie faworyzowały terapię z telaprewirem. PBAC wzięła pod uwagę, że wartości ICER oszacowane w analizie wrażliwości zaprezentowanej w ramach <i>Pre-SubCommittee Response</i>, stanowiącej trójczynnikiem analizę wrażliwości, uwzględniającą zmniejszoną użyteczność związaną z SVR, redukcję o połowę prawdopodobieństw przejść raportowanych w stosunku do raportowanych w metaanalizach oraz horyzont czasowy skrócony do 30 lat, zawierały się w przedziale 45 tys.-75 tys. dol. australijskich/QALY w leczeniu pierwszej linii oraz w przedziale 15 tys.-45 tys. dol. australijskich/QALY w leczeniu pacjentów uprzednio leczonych. • PBAC uznał oszacowania zużycia zasobów, jak również – co się z tym wiąże – szacowany wpływ na budżet PBS, za wysoce niepewne. Wg PBAC

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

	Warunkiem kontynuacji leczenia po pierwszych 6 tygodniach, jeżeli wyn ki badania wykrywającego obecność HCV RNA metodą ilościową, w 4 tyg. terapii (te same testy, wykonywane w tym samym ośrodku) wykazują spadek miana HCV RNA w osoczu do poziomu ≤ 1000 j.m./ml.	oszacowanie poziomu konsumpcji telaprewiru jest obciążone znaczną niepewnością, biorąc pod uwagę istniejące ograniczenia infrastrukturalne w zakresie leczenia HCV oraz oczekiwane w nieodległej przyszłości istotne zmiany w leczeniu tej choroby. <ul style="list-style-type: none"> • Ponadto PBAC zwrócił uwagę na dostępność na prywatnym rynku testów wykrywających genotyp (IL)28B (genotypy CC, CT i TT). Genotyp IL28B może różnicować wyniki leczenia telaprewirem, co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z oceną efektywności kosztów.
CADTH - CDEC (Kanada), styczeń 2012	Telaprewir (Incivek), wskazanie: przewlekłe WZW C	<p><u>Zalecenia:</u> CDEC rekomenduje objęcie telaprewiru refundacją w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, pod warunkiem spełnienia każdego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie ceny, • wykrywalne HCV RNA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • zwłóknienie wątroby w stopniu zaawansowania, na podstawie wyników biopsji, F2, F3 lub F4, • brak współistniejącego zakażenia HIV, • ty ko jeden kurs leczenia (12 tygodni). <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W pięciu podwójnie zaślepionych badaniach z randomizacją, do których włączono pacjentów dotychczas nieleczonych (3 RCT) lub uprzednio leczonych (2 badania), w grupach, w których do leczenia peg-IFN α i rybawiryną dodano telaprewir, odsetek SVR był istotnie statystycznie wyższy od grup, w których dodano placebo. 2. Przy zaproponowanej, poufnej cenie, koszt 12-tyg. leczenia telaprewirem wynosi ok. 34 968 dol. kanadyjskich, bez uwzględnienia kosztu peg-IFN α i rybawiryny. Przy tej cenie całkowity koszt leczenia telaprewirem (12 tyg. plus peg-IFN α i rybawiryną przez 24-48 tyg.) kształtuje się w zakresie 45-55 tys. dol. kanadyjskich, co jest kwotą ponad dwukrotnie wyższą od kosztu samej terapii dwulekowej peg-IFN α i rybawiryną (19 800 dol. kanadyjskich; 48 tyg. leczenia). 3. Oszacowania efektywności kosztów telaprewiru, przedstawione przez producenta, obciążone były znaczącą niepewnością. Po przeliczeniu wyników, po wprowadzeniu konserwatywnych wartości wejściowych, oszacowania kosztu dodatkowego QALY przekroczyły 50 tys. dolarów kanadyjskich dla większości populacji, z wyłączeniem pacjentów w nawrocie. <p>Komitet zauważył ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt telaprewiru znacznie przekracza koszty inhibitorów proteazy stosowanych w innych wskazaniach. • Aby uzasadnić ponoszenie dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem telaprewiru, dodawanego do peg-IFN α i rybawiryny, potrzebne jest istotne obniżenie jego ceny. • Terapia prowadzona w schemacie „leczenia uzależnionego od odpowiedzi” (RTG), wg zaleceń w ChPL, pozwalająca na skrócenie czasu leczenia peg-IFN α i rybawiryną (24 tyg.), byłaby mniej kosztowna niż pełen cykl terapii, u pacjentów, wobec których takie postępowanie jest właściwe. • W ChPL zaleca się przerwanie terapii u wszystkich pacjentów, u których wystąpi: <ul style="list-style-type: none"> o HCV RNA > 1000 j.m./ml w 4. lub 12. tyg. leczenia lub o potwierdzona wiremia HCV RNA w 24 tyg. leczenia. • Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV byli wykluczani z badań klinicznych. • Nie przeprowadzono RCTs pozwalających ocenić korzyść kliniczną z powtarzania leczenia inh bitorem proteazy u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, wobec czego brak jest dowodów naukowych uzasadniających leczenie powtarzane lub sekwencyjne z udziałem leków z tej grupy. • Stosunek korzyści do ryzyka wskazuje, że pierwszeństwo dostępie do leczenia telaprewirem powinno przysługiwać pacjentom z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem wątroby.
HAS (Francja), grudzień 2011	Incivo (telaprewir), 375 mg, we wskazaniu: w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu przewlekłego WZW C, spowodowanego zakażeniem genotypem 1 HCV, u dorosłych	<p><u>Zalecenia:</u> Pozytywnie zaopiniowano wniosek o włączenie telaprewiru do wykazu leków refundowanych; jednocześnie zalecono ponowną ocenę leku, w szczególności pod kątem działań niepożądanych ze strony skóry. Poziom refundacji: 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dodanie telaprewiru do peg-IFN α z rybawiryną spowodowało zwiększenie odsetka SVR (HCV RNA niewykrywalne w 24 tygodniu od zakończenia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów, dotychczas nieleczonych: 74,7 % <i>versus</i> 43,8 % ($p < 0,0001$);

	<p>pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (w tym – z marskością wątroby):</p> <ul style="list-style-type: none"> • albo dotychczas nieleczonych, • albo leczonych wcześniej IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym), w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w tym pacjentów, u których nastąpił nawrót, u których wystąpiła odpowiedź częściowa lub, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. 	<ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów, dotychczas nieleczonych: 64,3 % versus 16,7 % ($p < 0,0001$). <p>Dodanie telaprewiru do peg-IFN α z rybawiryną zwiększa częstość zdarzeń niepożądanych, szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych.</p>
<p>SMC (Szkocja), listopad 2011 SMC No. (743/11)</p>	<p>Telaprewir 375 mg (Incivo) w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, pacjenci <u>dotychczas nieleczeni</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> zaakceptowano do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów, przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby (w tym marskością wątroby).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu rejestracyjnym III fazy dodanie telaprewiru do aktualnej terapii standardowej dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, spowodowało znaczący wzrost proporcji pacjentów, u których uzyskano SVR, nawet u pacjentów leczonych krócej, w ramach „leczenia uzależnionego od odpowiedzi” (<i>response-guided therapy</i>).</p>
<p>SMC (Szkocja), listopad 2011 SMC No. (742/11)</p>	<p>Telaprewir 375 mg (Incivo) w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, pacjenci <u>uprzednio leczeni</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> zaakceptowano do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i>; telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (w tym marskością wątroby), którzy byli uprzednio leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną, w tym pacjentów, u których nastąpiła nawrót, u których uzyskano częściową odpowiedź i u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu rejestracyjnym III fazy dodanie telaprewiru do aktualnej terapii standardowej pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, po niepowodzeniu poprzedniej terapii, spowodowało znaczący wzrost proporcji pacjentów, u których uzyskano SVR.</p>
<p>GMMM (Wielka Brytania – Greater Manchester), listopad 2011</p>	<p>Boceprewir i telaprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu poprzedniej terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Grupa rekomenduje stosowanie boceprewiru lub telaprewiru w rozważanych wskazaniach, zgodnie ze ścieżką leczenia opracowaną przez <i>GM Hepatitis C Treatment Strategy Group</i>. Ponieważ trudno porównać te dwa leki, Grupa rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorzy z marskością wątroby i chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – <i>null responders</i> – którzy powinni być leczeni telaprewirem).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzięto pod uwagę imponujące wyniki badań klinicznych, w których wykazano przytłaczającą korzyść (wzrost odsetków wyleczeń i prawdopodobieństw skrócenia czasu terapii) w analizowanej populacji pacjentów, w porównaniu do terapii standardowej. Wartości NNT w przypadku obu opiniowanych leków zawierały się w zakresie 2-4, w zależności od subpopulacji pacjentów. Obie terapie wykazały wysoką skuteczność kliniczną, w prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, jakkolwiek wspomniana korzyść wiąże się z istotnym wzrostem wydatków. • Koszt leczenia boceprewirem (na podstawie cen aktualnych w czasie publikacji) kształtuje się w zakresie od 16 800 funtów za 24 tyg. leczenie do 30 800 funtów za 44 leczenie, na 1 pacjenta. Koszt 12-tyg. terapii telaprewirem wynosi 19 545 funtów na 1 pacjenta (z uwzględnieniem 15,5% upustu oferowanego wszystkim szpitalom w Wielkiej Brytanii). Ponieważ trudno porównać te dwa leki, Grupa rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorzy z marskością wątroby i chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – <i>null responders</i> – którzy powinni być leczeni telaprewirem). Cena podlega lokalnym negocjacom w standardowym procesie nabywania leków. W ramach tego procesu należy rozważyć uwzględnienie dostępu do opieki domowej. • Zgodnie z przyjętymi kryteriami, finansowaniu leczenia jednym z opiniowanych leków należy przyznać wysoki priorytet. <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie opiniowanych leków jest korzystne dla wszystkich pacjentów zakażonych genotypem 1, z wyjątkiem pacjentów dotychczas nieleczonych, z wyjściową wiremią < 800 tys. (ok. 15-20% całkowitej kohorty pacjentów z genotypem 1), bez istotnej choroby wątroby i współistniejącego zakażenia HIV, u których powinna być stosowana standardowa terapia. Korzyść jest nawet większa w niektórych subpopulacjach pacjentów, np. z ciężką chorobą wątroby i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. • W opinii Grupy 44-dniowa terapia boceprewirem pacjentów z marskością wątroby i pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie jest zbyt kosztowna, w związku z czym rekomenduje leczenie pacjentów z marskością wątroby przez 12 tygodni telaprewirem, o ile nie ma

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

* - w rekomendacjach PBAC leki wysokospecjalistyczne oznaczają leki stosowane w chorobach przewlekłych, do których dostęp, ze względu na zastosowanie kliniczne lub inne właściwości, jest ograniczony wyłącznie do określonych, specjalistycznych ośrodków szpitalnych

NICE rekomenduje telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną jako opcję w leczeniu u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, w tym u osób, u których wystąpił nawrót, częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. **W uzasadnieniu eksperci NICE zwracają uwagę, że leczenie terapia trójlekową z telaprewirem jest kosztowo-efektywna.** Eksperti uznali również, że efekt wywierany przez dodanie telaprewiru w postaci SVR może mieć istotny, pozytywny wpływ na zdrowie publiczne, poprzez ograniczenie transmisji zakażenia HCV. Co istotne z punktu widzenia wnioskowanego wskazania eksperci NICE **nie rekomendują rutynowego stosowania w aktualnej praktyce klinicznej oceny genotypu IL-28B**, z powodu braku dowodów statystycznej istotności różnicy efektywności telaprewiru, w zależności od genotypu IL-28B. **Komitet uznał za niewłaściwe formułowanie odrębnych rekomendacji dla różnych genotypów IL-28B.** Komitet uznał, że pomimo nieobecności pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV w badaniach rejestracyjnych, nie można bazując na obecnie dostępnych danych wskazać powodu do różnicowania świadczeń ze względu na ten czynnik.

PBAC w 2011 roku odrzucił wniosek a w marcu 2012 odroczył wydanie ostatecznej opinii głównie ze względu na niepewność analizy kosztowo-efektywnej i z całą oceną ekonomiczną telaprewiru. Eksperti PBAC wspierają twierdzenie o przewadze telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną nad placebo w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1, w proponowanym schemacie dawkowania, w zakresie SVR. Podkreślają jednak gorszy profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej w porównaniu z terapią dwulekową. Ponadto PBAC zwrócił uwagę na dostępność na prywatnym rynku testów wykrywających genotyp (IL)28B (genotypy CC, CT i TT). Genotyp IL28B może różnicować wyniki leczenia telaprewirem, co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z oceną efektywności kosztów.

CADTH rekomenduje leczenie chorych z przewlekłym WZW C genotyp 1 z wyrównaną niewydolnością wątroby zarówno uprzednio nieleczonych jak i tych którzy nie odpowiedzieli na poprzednio zastosowane leczenie pod warunkiem spełnienia każdego z następujących kryteriów: obniżenie ceny leku, wykrywalne HCV RNA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zwłóknienie wątroby w stopniu zaawansowania, na podstawie wyników biopsji, F2, F3 lub F4, brak współistniejącego zakażenia HIV, planowanie tylko jednego kursu leczenia (12 tygodni). **Co ważne eksperci CADTH podkreślają, że stosunek korzyści do ryzyka wskazuje, że pierwszeństwo dostępie do leczenia telaprewirem powinno przysługiwać pacjentom z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem wątroby.** HAS pozytywnie zaopiniowano wniosek o włączenie telaprewiru do wykazu leków refundowanych na poziomie refundacji: 65%. SMC i GMMMG rekomendują telaprewir w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C genotyp 1 z wyrównaną niewydolnością wątroby zarówno uprzednio nieleczonych jak i tych którzy nie odpowiedzieli na poprzednio zastosowane leczenie z powodu wysokiej skuteczności klinicznej terapii trójlekowej udowodnionej w badaniach. Dodatkowo GMMMG rekomenduje, aby – gdy jest to możliwe – stosowany był tańszy z leków, z wyjątkiem specyficznych subpopulacji (np. chorzy z marskością wątroby i chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie – null responders – którzy powinni być leczeni telaprewirem), ponieważ na podstawie dostępnych badań klinicznych trudno porównać oba te leki po względem skuteczności i bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono i przeanalizowano również innego rodzaju dokumenty związane ze wspomnianymi rekomendacjami:

- raport ERG dla NICE (*Jones 2011*), zawierający szczegółowe wyniki weryfikacji analiz przedłożonych przez producenta telaprewiru na wezwanie NICE (w procesie wydawania rekomendacji NICE dla tego leku);
- dodatkowe dokumenty wydane przez CADTH, w tym badania wtórne (przeglądy piśmiennictwa) w zakresie efektywności klinicznej powtarzania terapii (*retreatment*), zmiany leku i terapii rozszerzonej boceprewirem i telaprewirem oraz stosowania tych leków w specyficznych subpopulacjach pacjentów.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania i finansowania telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1 - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGE HCV, 2011	+			Nowy standard leczenia pacjentów zakażonych genotypem 1
	USA	Dep. of VA, 2012		+		Standard leczenia dla większości dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1; można rozważyć również w re-terapii. Pozostanie przy terapii dwulekowej w subpopulacjach: pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby, niektórzy pacjenci po przeszczepie wątroby, z chorobą nerek, ze współistniejącym zakażeniem HIV
	USA	AASLD, 2011	+			Inhibitory proteazy serynowej - terapie optymalne dla przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, dotychczas nieleczonych. Rekomendowane również u uprzednio leczonych pacjentów, w określonych przypadkach.
	Europa	EASL, 2011	?			Wytyczne wydane przed rejestracją inhibitorów proteazy serynowej – uwagi dotyczące przewidywanych zmian w leczeniu. Zapowiedziana kolejna rewizja, w związku z rejestracją.
	Międzynar.	Presc. Int., 2010		+		Może być wskazany w leczeniu określonych pacjentów, <u>po wcześniejszej próbie leczenia boceprewirem</u>
Rekomendacje refundacyjne	UK – Anglia, Walia	NICE, 2012	+			Pierwsza linia i uprzednio leczeni
	Australia	PBAC, 2012		?		Pierwsza linia i uprzednio leczeni, jeden 12-tyg. kurs Odroczyć decyzję, konieczne obniżenie ceny
	Kanada	CADTH, 2012		+		Pierwsza linia i uprzednio leczeni Warunki: ceny, wiremia HCV RNA w ost. 6 mies., F2-F4, HIV-neg., 1 kurs (12 tyg.)
	Francja	HAS, 2011		+		Pierwsza linia i uprzednio leczeni Ponowna ocena po roku
	UK - Szkocja	SMC, 2011 (x2)	+			Pierwsza linia i uprzednio leczeni
	UK – Greater Manchester	GMMMG, 2011		+		Pierwsza linia i uprzednio leczeni, <u>z wyjątkiem</u> pacj. dotychczas nieleczonych, z wiramią <800 tys., bez istotnej ch. wątroby i HIV* Z dwóch dostępnych IP zasadniczo należy wybierać tańszy
	Australia	PBAC, 2011			+	Wniosek o refundację złożono przed rejestracją – zbyt duża niepewność oszacowań efektywności kosztów i wpływu na budżet

* Należy mieć na uwadze, że późniejsza rekomendacja NICE, nie zawierająca tego ograniczenia, mogła zmienić wpływ tej rekomendacji na praktykę

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	100%	brak	brak
Belgia			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Bułgaria			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Cypr			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Czechy			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Dania	Tak	100%	brak	brak
Estonia			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Finlandia	Tak	100%	brak	brak
Francja			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Grecja			produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie	
Hiszpania			na rynku nie występuje ta wie kość opakowania	

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Holandia	na rynku nie występuje ta wie kość opakowania			
Irlandia	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Islandia	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Litwa	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Luksemburg	na rynku nie występuje ta wie kość opakowania			
Liechtenstein	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Łotwa	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Malta	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Niemcy	Tak	100%	dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro, z dopłaty wyłączeni są pacjenci z chorobami przewlekłymi, którzy wydają na dopłaty więcej niż 1% dochodu - ogólna zasada)	brak
Norwegia	Tak	100%	brak	brak
Portugalia	na rynku nie występuje ta wie kość opakowania			
Rumunia	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Słowacja	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Słowenia	na rynku nie występuje ta wie kość opakowania			
Szwajcaria	na rynku nie występuje ta wie kość opakowania			
Szwecja	Tak	100%	brak	brak
Węgry	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			
Wielka Brytania	Tak	100%	brak	brak
Włochy	produkt leczniczy nie refundowany i nie występuje w obrocie			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Incivo jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W Niemczech przyjęto 10% dopłatę dla pacjentów dorosłych do ceny publicznej leku (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro, z dopłaty wyłączeni są pacjenci z chorobami przewlekłymi, którzy wydają na dopłaty więcej niż 1% dochodu - ogólna zasada). We wszystkich rozpatrywanych krajach nie stosuje się żadnych form instrumentu podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹. Wnioskodawca nie przedstawił statusu rejestracyjnego Incivo w Chorwacji.

11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania telaprewiru w przewlekłym WZW typu C

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
F	<p>Wśród osób nieleczonych, po dołączeniu telaprewiru do standardowej terapii (peg-IFN + rybawiryna), skuteczność wzrosła od nieprzekraczającej 50% do około 75%. Wśród chorych z niepowodzeniem terapeutycznym, po dołączeniu telaprewiru, skuteczność wzrosła od nieprzekraczającej kilku lub kilkunastu procent (zależnie od typu nieskutecznej terapii) do ponad 80%. Ponadto analiza farmakoekonomiczna jednoznacznie przesądza o korzyściach finansowych, zwłaszcza w grupach pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię lub nie prognozują jej skuteczności (obecność allelu CT zwłaszcza TT IL-28B)</p>	<p>Ekspert nie dostrzegł takich powodów.</p>	<p>Terapia trójlekowa z zastosowaniem leczenia standardowego i inhibitora proteazy powinna być finansowana ze środków publicznych, podobnie jak ma to miejsce w przypadku dotychczas stosowanej terapii standardowej z zastosowaniem peg-IFN i rybawiryny</p>
F	<p>Gwarantuje wysoką skuteczność czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR u:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 75% chorych dotychczas nieleczonych (44% aktualnie refundowana terapia standardowa), [Jacobson I i wsp. NEJM 2011, 364: 2405-16] – 83% chorych leczonych ponownie po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% reterapia standardowa), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011, 364: 2417-28]. – 59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie (15% reterapia standardowa), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011, 364: 2417-28]. – 29% chorych leczonych ponownie z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% reterapia standardowa), [Zeuzem S i wsp. NEJM 2011, 364: 2417-28]. – 62% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (33% terapia standardowa) [Jacobson I i wsp. NEJM 2011, 364: 2405-16]. – 71-73% chorych z niekorzystnym genotypem CT lub TT w ramach SNP rs 12979860 (33% terapia standardowa), [Jacobson I i wsp. J Hepatol 2011; 54(Suppl.): S542]. <p>Poprzez wyeliminowanie zakażenia HCV wyrażone uzyskaniem SVR zapobiega progresji choroby wątroby w</p>	<p>Ekspert nie zna takich powodów.</p>	<p>Ze względu na niezwykłą poprawę skuteczności leczenia (SVR) z wykorzystaniem telaprewiru w ramach terapii trójlekowej w stosunku do aktualnie finansowanej terapii dwulekowej jestem całkowicie przekonany o zasadności, a nawet konieczności finansowania terapii trójlekowej z telaprewirem ze środków publicznych. O rozmiarze postępu jaki się dokona po wprowadzeniu tych leków do terapii zakażeń HCV świadczy fakt, że wyniki badań fazy 3 z zastosowaniem telaprewiru zostały opublikowane w formie 3 artykułów które ukazały się w roku 2011 w najbardziej prestiżowym czasopiśmie medycznym – New England Journal of Medicine [Jacobson I i wsp. NEJM 2011, 364: 2405-16, Zeuzem S i wsp. NEJM 2011, 364: 2417-28, Sherman KE i wsp. NEJM 2011, 365: 1014-24]. Fakt opublikowania tylu prac poświęconych stosowaniu jednego leku w tym samym wskazaniu w NEJM jest sytuacją unikalną we współczesnej medycynie i świadczy o docenieniu ogromnego postępu jaki się dokonał w leczeniu zakażeń HCV.</p> <p>Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru jest zalecana jako standard postępowania u zakażonych genotypem 1 HCV dorosłych w rekomendacjach niemal wszystkich europejskich narodowych grup eksperckich lub hepatologicznych towarzystw naukowych, w tym w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2011 [Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Zakażenia 2011, 3: 3-6]. Została ona uwzględniona również w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010 [Craxi A, Pawlotsky J-M, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Forns X, Mondelli M, Peck-Radosavljevic M, Rosenberg W, Sarrazin C, Jacobson I, Dusheiko G. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245-264], a także w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku 2011 [Ghany MG i wsp. Hepatology 2011; 54: 1433-44].</p> <p>Ważnym uzasadnieniem udostępnienia najlepszej dostępnej terapii polskim pacjentom jest fakt, że do zakażeń HCV w dużej części przypadków doszło zapewne w ramach świadczeń zdrowotnych realizowanych w przeszłości w warunkach niezapewniających pełnej ochrony pacjentów przed zakażeniem. Oznacza to odpowiedzialność instytucji państwowych za stan zdrowia osób zakażonych i zapewnienie im właściwego leczenia jeżeli takie stają się dostępne, z czym mamy do czynienia z racji rejestracji telaprewiru w UE.</p> <p>W przypadku terapii trójlekowej zakażeń HCV z wykorzystaniem inhibitorów proteazy mamy do czynienia z unikalną sytuacją gdy dysponujemy lekiem pozwalającym w ściśle określonym czasie wyeliminować czynnik</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

	<p>kierunku marskości wątroby i raka pierwotnego wątroby wydłużając aktywność społeczną i zawodową osób zakażonych HCV [Lok A i wsp. Hepatology 2010(suppl): 214].</p> <p>Skuteczna eliminacja zakażeń HCV poprzez wysokie SVR powoduje znamienne obniżenie śmiertelności [Backus LI i wsp. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6): 509-516].</p> <p>Terapia zakażonych HCV eliminując potencjalne źródła kolejnych zakażeń powoduje przerwanie typowego łańcucha epidemiologicznego, pełniąc przez to funkcję wysoce skutecznej metody profilaktycznej, co jest szczególnie istotne w sytuacji gdy szczepionka anti-HCV nie istnieje, a populacja zakażonych HCV wymagających leczenia wynosi w Polsce ok 230 tys [Flisiak R i wsp. Eur J Gastr Hepatol 2011; 23: 1213-1217].</p>		<p> sprawczy u zdecydowanej większości zakażonych. Przez to możemy uchronić pacjentów przed rozwojem przewlekłych i zagrażających życiu następstw, które wpływają na aktywność rodzinną, zawodową i społeczną. Oczywiście jest w takiej sytuacji obniżenie kosztów społecznych.</p> <p>Z braku szczepionki przeciw HCV skuteczna terapia staje się jedyną metodą profilaktyki szerzenia się zakażenia, co z punktu widzenia zdrowia publicznego powinno być uznawane za kluczowy efekt prozdrowotny, który zwykle nie jest uwzględniany w analizach farmakoeconomicznych. Należy zwrócić uwagę, że dzięki skutecznej terapii poprzedzonej programem przesiewowym wykrywania utajonych zakażeń możliwe jest uzyskanie efektu jaki zapewniają nam ty ko masowe szczepienia. Inwestowanie już teraz środków finansowych w skuteczną terapię pozwoli zmniejszyć liczbę osób wymagających terapii w przyszłości.</p> <p>Ze względu na fakt, że terapia trójlekowa niesie ze sobą zwiększone ryzyko działań niepożądanych, które mogą być niebezpieczne dla pacjenta większość ekspertów uważa, że powinna ona być realizowana wyłącznie w ośrodkach referencyjnych posiadających duże doświadczenie w leczeniu zakażeń HCV.</p>
	<p>„Przewlekłe zapalenie wątroby typu C jest chorobą powodującą u wielu chorych poważne konsekwencje w postaci marskości wątroby i raka wątrobowo komórkowego. Każda interwencja prowadząca do trwałego zahamowania replikacji HCV zapobiega postępowi choroby. Ok. 80% pacjentów w Polsce jest zakażonych genotypem 1 wirusa HCV. Ten genotyp szczególnie słabo reaguje na dotychczasowe standardowe leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 i rybawiryną. Jedynie około 50% pacjentów odpowiada na pierwszą terapię z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa 2 i rybawiryny. Natomiast zastosowanie boceprewiru z interferonem alfa 2 i rybawiryną zwiększa szanse na jej powodzenie do ko. 70-75%.”</p> <p>Boceprewir cechuje się także „dużą skutecznością u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych terapią standardową tj. interferonem pegylowanym alfa 2 i rybawiryną. Zastosowanie boceprewiru wraz z interferonem pegylowanym alfa 2 i rybawiryną pozwala na osiągnięcie odpowiedzi klinicznej u 84% pacjentów z nawrotem, 61% pacjentów z częściową odpowiedzią i 31% u chorych pacjentów nieodpowiadających na leczenie. Zdecydowanie przewyższa to skuteczność reterapii standardowej. Zastosowanie boceprewiru daje także możliwość leczenia pacjentów z niekorzystnym układem alleli genu IL28B (CT i TT) szczególnie źle odpowiadających na leczenie pegylowanym interferonem alfa 2 i rybawiryną. Skuteczność leczenia standardowego w tej grupie chorych nie przekracza 25%. Zastosowanie boceprewiru w tych przypadkach u tych pacjentów zwiększa szanse na trwale zahamowanie replikacji HCV do ponad 70%.”</p> <p>Boceprewir powinien być finansowany „ze środków publicznych, ze względu na bardzo duże korzyści wynikające z ich skuteczności. Każde trwałe zahamowanie</p>	<p>Ekspert nie dostrzegł takich powodów.</p>	<p>„Wprowadzenie boceprewiru do leczenia zakażeń wirusem HCV stanowi rzeczywisty przełom w terapii, dając możliwość osiągnięcia sukcesu terapeutycznego w szczególnie źle reagujących na leczenie grupach pacjentów. Boceprewir to lek, który w istotny sposób może przyczynić się do znaczącej poprawy wyników leczenia zakażonych HCV i powinien być finansowany ze środków publicznych. Jedyną moją wątpliwością do stosowania tego leku jest wskazanie do ich podawania u chorych z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, ponieważ nie ma takiego wskazania w charakterystyce produktu leczniczego” (...) jest to wskazanie klinicznie akceptowalne.</p> <p>Nasuwa się również pytanie – czy chorzy z koinfekcją HIV/HCV i HCV/HBV oraz chorzy po przeszczepieniach wątroby będą musieli spełniać te same kryteria co populacja ogólna? Rozważając bowiem zasadność leczenia priorytetowego chorych, nie mam żadnych wątpliwości że „chorzy z manifestacją poza wątrobową” powinni być grupą priorytetową do leczenia, ale grupę tę należy rozszerzyć o chorych z infekcją HIV/HCV, HBV/HCV oraz chorych po przeszczepieniach narządów. Mimo że grupy chorych nie są reprezentowane w badaniach rejestracyjnych, brak jest racjonalnych przesłanek do pozbawienia tych chorych możliwości takiej terapii na równi z chorymi z manifestacją pozawątrobową.”</p>

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

	<p>replikacji HCV u pacjenta zakażeniem HCV daje korzyści w postaci zapobiegania rozwojowi powikłań takich jak marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy; chorób których leczenie jest kosztowne i mało skuteczne. Zapobiega to przyrostowi chorych u których jedyną metodą leczenia jest transplantacja wątroby, choć i ta metoda w przypadku zakażenia HCV u 30% po 5 latach prowadzi do niewydolności narządu przeszczepionego."</p>		
<p>F</p>	<p>1. „Dotychczasowa skuteczność terapii dwulekowej u pacjentów z LVL (niski ładunek wirusa) – SVR <65%; w terapii dwulekowej pacjentów z HVL (wysoki ładunek wirusa)- SVR (trwała odpowiedź na leczenie)<47% jednak w warunkach "real life" nie przekracza 40-44% niezależnie od ładunku wirusa. Dodanie telaprewiru znacząco zwiększa częstość SVR do ok. 79% niezależnie od wyjściowego ładunku wirusa.</p> <p>2. Sukces terapeutyczny (SVR) zmniejsza zachorowalność i śmiertelność.</p> <p>3. Potencjalna możliwość skrócenia terapii.</p> <p>4. Od ubr. terapia trójlekowa p/HCV, genotyp 1, finansuje się i stosuje u osób ubezpieczonych i to zarówno „nawinnych” jaki i nieskutecznie leczonych w następującej proporcji: USA ok. 90%, UK – 20%, Niemcy 78%, Francja – 74%.</p> <p>5. Terapie trójlekowa przydatna jest we wskazaniach wymienionych wyżej.</p> <p>6. Przy terapii trójlekowej z udziałem boceprewiru układ alleli w zakresie IL – 28 nie ma wpływu na skuteczność leczenia – to co obserwujemy przy terapii dwulekowej wyłącznie pegylowany interferon alfa2a lub 2b.</p> <p>7. tylko 3-miesięczny okres stosowania telaprewiru, zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych</p> <p>8. Negatywizacja HCVRNA w 4. i 12. tyg. Umożliwia skrócenie terapii trójlekowej do 24 tyg."</p>	<p>Ekspert nie dostrzegł takich powodów.</p>	<p>1. "Trzeba sobie zdawać sprawę, że do terapii opartej na PegINFalfa/RBV z boceprewirem lub bez, kwalif kuje się jedynie ok. 17-26% zakażonych HCV (reszta nie spełnia kryteriów bezpiecznej terapii głównie PEGIFN).</p> <p>2. Dodanie telaprewiru zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko nawrotów, niemniej znamienne zwiększa ryzyko rozwoju objawów niepożądanych, jak i jest niemożliwie u szeregu pacjentów stosujących inne liczne leki (np. statyn).</p> <p>3. Ostatecznie terapia trójlekowa dalej nie zwiększa liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia, ale jednoznacznie zwiększa jej efektywność i to niezależnie od grupy leczonej (szczególne korzyści uzyskują pacjenci z zaawansowanym włóknieniem lub którzy wcześniej nie odpowiedzieli trwale na leczenie),</p> <p>4. W krótkim przedziale czasowym zwiększa koszty leczenia, niemniej wg publ kowanych danych większa efektywność terapii trójlekowej: społeczne, zdrowotnie i ekonomicznie jest efektywna kosztowo.</p> <p>5. Telaprewiru w terapii trójlekowej w zależności od grupy i charakterystyki pacjentów zwiększa dwukrotnie a w niektórych grupach nawet 8-krotnie (pacjenci po niepowodzeniach z zaawansowanym włóknieniem) szanse na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego. Tak duże zwiększenie skuteczności leczenia daje szanse na stosunkowo szybkie wyeliminowanie przewlekłego zapalenia wątroby typu C jako problemu społecznego i medycznego. Dlatego zdecydowanie boceprewir jak najszybciej powinien być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>6. Zdaję sobie sprawę z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kosztów terapii trójlekowej - prawdopodobieństwa że zwiększą się nakłady na leczenie tych pacjentów (wzrost kosztów zmniejszyłby dostępność terapii) i możliwości finansowych Państwa; proponuje więc aby terapię trójlekową opartą na aktualnie dostępnych lekach (za kilka lat będą dostępne nowe, nawet niewymagające współterapii z peg-IFN alfa/RBV) zarezerwowane dla: <ul style="list-style-type: none"> a. pacjentów nieleczonych z zaawansowanym włóknieniem b. wszystkich pacjentów zakażonych HCVG1 u których wystąpiło jakiegokolwiek niepowodzenie terapeutyczne (reterapia samym peg-IFN alfa/RBV ma mały sens praktyczny i ekonomiczny) c. jest oczywistym, że pacjenci z allelem IL28 TT mają mniejszą skuteczność terapii dwulekowej, i tych też niezależnie od stopnia włóknienia, włączyłbym do terapii trójlekowej."

Opinie ekspertów klinicznych są jednoznacznie pozytywne – żaden z ekspertów nie zgłosił argumentów przeciwko finansowaniu telaprewiru ze środków publicznych. Eksperti podkreślają wysoką skuteczność kliniczną terapii trójlekowej z telaprewirem (zmniejszającą zachorowalność, śmiertelność oraz progresję choroby, a także potencjalną możliwość skrócenia terapii) oraz jej znaczenie epidemiologiczne. Eksperti uznają, że ważnym uzasadnieniem udostępnienia najlepszej dostępnej terapii polskim pacjentom jest fakt, że do zakażeń HCV w dużej części przypadków dochodzi w ramach świadczeń zdrowotnych realizowanych w przeszłości w warunkach niezapewniających pełnej ochrony pacjentów przed zakażeniem. Za finansowaniem przemawiają także takie aspekty jak wysokie koszty społeczne WZW-C, wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszące się do terapii trójlekowej oraz refundacja talaprewiru w innych krajach. Jeden z ekspertów z racji wysokich kosztów terapii, które mogą przyczynić się do zmniejszenia dostępności terapii dla pacjentów, proponuje ograniczyć terapię trójlekową do pacjentów nieleczonych z zaawansowanym włóknieniem wszystkich pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 po niepowodzeniu terapeutycznym oraz pacjentów z allelem IL28T/T niezależnie od stopnia włóknienia.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 49. Opinia p. [REDAKTOWANE] przedstawiciela organizacji pacjentów w sprawie finansowania telaprewiru w przewlekłym WZW typu C.

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>Z racji tego, że w ok. 80% przypadków chorzy na wirusowe zapalenie wątroby typu C zakażeni zostali wirusem HCV w placówkach służby zdrowia z powodu zaniedbań sanitarnych i nieprzestrzegania procedur, w ramach podstawowego i moralnego zrekompensowania strat zdrowotnych powinni oni otrzymać najlepsze możliwe leczenie o najwyższej skuteczności. Nie ma szczepionki, która mogłaby uchronić przed zakażeniem wirusem HCV.</p> <p>Kluczowym zadaniem dla polskiej służby zdrowia jest wykrycie i skuteczne, trwałe wyleczenie jak największej liczby osób zakażonych w celu zmniejszenia szerzącej się epidemii HCV. Chorzy nieskutecznie leczeni wciąż stanowią źródło zagrożenia dla innych osób.</p> <p>Dodanie leku telaprewir do dotychczas stosowanej i finansowanej ze środków NFZ dwulekowej terapii (peg-IFN + rybawiryna) powoduje zwiększenie skuteczności leczenia z dotychczasowej średniej skuteczności na poziomie 41-52% do 65-84%. Co więcej, reterapia przy zastosowaniu telaprewiru okazuje się również skuteczna u osób, u których dotychczasowe leczenie nie przynosiło efektu (mimo przebycia dwulekowej terapii od 50 do 60% chorych nie udaje się pozbyć wirusa).</p> <p>Dla wielu chorych nowa trójlekowa terapia stanowi jedyną szansę na pozbycie się wirusa i przywrócenie do zdrowia. Dzięki niej wielu chorych może uniknąć odleglejszych skutków niewyleczonego przewlekłego WZW typu C w postaci marskości, nowotworu lub transplantacji wątroby. Zastosowanie terapii trójlekowej w niektórych przypadkach daje szansę na skrócenie leczenia, w przypadku szybkiej odpowiedzi chorego na leczenie, co może być źródłem dużych oszczędności środków publicznych oraz skróceniem trudu terapii. Jest to tym bardziej istotne gdy stosowane leczenie stanowi poważne obciążenie dla kondycji fizycznej i psychicznej pacjenta.</p> <p>Leczenie skutków przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w postaci marskości i raka wątroby wymaga o wiele większych nakładów finansowych z budżetu środków publicznych od leczenia wczesnego stadium zakażenia.</p> <p>Stan zdrowia dużej rzeszy osób, którzy nie odpowiadają na standardowe, dotychczas dostępne leczenie, z upływem czasu wciąż ulega pogorszeniu. W wyn ku tego chorzy częściej korzystają ze zwolnień lekarskich, a nawet rezygnują z pracy zawodowej, starają się o renty lub wcześniejsze emerytury.</p> <p>Wielu z nich z nadzieją czeka na wprowadzenie nowszych, skuteczniejszych leków do refundacji. Są i tacy, którzy nie doczekawszy się tego, aktualnie walczą z nowotworem wątroby. Takie osoby są pod opieką Fundacji „Gwiazda Nadziei”.</p> <p>Dotychczas stosowana w ramach programów lekowych terapia niesie za sobą całą listę bardzo uciążliwych dla osoby leczonej działań niepożądanych. Chory ma objawy grypopodobne, gorączkuje, odczuwa ból mięśni, jest mocno osłabiony, drastycznie spadają mu wyniki morfologii krwi, wypadają mu włosy, uaktywniają się procesy autoagresji np. w postaci problemów skórnych. Krzywdzącym jest poddawanie chorej osoby tak ciężkiemu leczeniu w postaci o skuteczność 40 % versus leczeniu terapią trójlekową, w której szansę na pozbycie się wirusa rosną nawet to 80%. Osoby decydujące się na leczenie przeciwwirusowe wołałyby aby ich roczny trud (tyle trwa aktualnie oferowana terapia) niósł za sobą większą szansę na zakończenie terapii sukcesem.</p>	<p>Ekspert nie zna takich powodów.</p>	<p>Leczenie telaprewirem powinno być finansowane ze środków publicznych. Pacjenci zakażeni wirusem HCV od lat czekają na to, aż pojawią się nowe terapie, gdyż dla wielu z nich to nadzieja i szansa na wyleczenie. Teraz, gdy terapie te zostały zarejestrowane chorzy z niepokojem oczekują na podanie im nowej terapii, śledząc wszystkie posunięcia proceduralne w tej sprawie. Liczą na to, że każdy z nich będzie mógł otrzymać nowe leczenie. Jako reprezentacja pacjentów apelujemy o udostępnienie terapii trójlekowej dla wszystkich potrzebujących pacjentów. Apeluję o umożliwienie leczenia terapią trójlekową również nowo zdiagnozowanych pacjentów, gdyż wydaje się nieetycznym proponowanie terapii skutecznej u 50% osób leczonych, gdy wiadomo, że istnieje leczenie istotnie zwiększające szansę na pozbycie się wirusa - za pomocą tróiterapii. Tym bardziej, iż nowe terapie są już stosowane i finansowane z budżetów publicznych w wielu krajach europejskich, w tym również i w tych znacznie uboższych od Polski.</p> <p>Leczenie następstw wirusowego zapalenia wątroby typu C w postaci marskości i raka wątroby wymaga o wiele większych nakładów finansowych, wiąże się z dużymi kosztami społecznymi w postaci bólu, cierpienia a nierzadko - osierocenia nieletnich dzieci chorego.</p> <p>Zakażenie wirusem HCV wywołujące wirusowe zapalenie wątroby jest chorobą bardzo ciężką nie tylko z punktu zagrożenia jakie niesie (ryzyko marskości i raka wątroby), ale również z punktu ogromnego obciążenia psychiki chorego. Chorzy czują się wyalienowani i stygmatyzowani.</p> <p>W wielu przypadkach zastosowanie nowych terapii w leczeniu WZW typu C u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby może spowodować cofnięcie procesu włóknienia wątroby, co istotnie zmniejszy ryzyko rozwoju nowotworu wątroby oraz oddali konieczność transplantacji tego narządu.</p> <p>Nowoczesne leczenie WZW typu C zwiększa szansę skrócenia czasu trwania terapii z 48 tygodni do 24 nawet u 60% leczonych pacjentów. Skuteczne wyleczenie WZW typu C należy uznać za udane leczenie onkologiczne, gdyż każde ostre zapalenie wątroby jest stanem przednowotworowym.</p> <p>Zastosowanie nowych terapii przyczyni się do istotnego zmniejszenia śmiertelności wśród osób zakażonych wirusem HCV.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki, EAN13: 5909990916436, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. W ramach tego programu wskazanie dla boceprewiru to leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:

- uprzednio leczonych nieskutecznie; albo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; albo z nawrotem zakażenia po terapii; albo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca wystąpił o utworzenie odrębnej grupy limitowej, zaproponował instrument podziału ryzyka zakładający, że na każdym 17 pacjentów włączonych do programu terapii trójlekowej z zastosowaniem telaprewiru, podmiot odpowiedzialny przekazuje produkt leczniczy Incivo po symbolicznej cenie – 5 zł/opakowanie (42 tab.) w ilości pokrywającej pełną terapię jednego pacjenta.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jest wolno postępującą chorobą, która może prowadzić do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. Istnieją liczne genotypy HCV. Genotyp 1 należy do najczęstszych w Polsce (57,5% chorych) i jednocześnie do najgorzej odpowiadających na leczenie. Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest eliminacja zakażenia. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirēmii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby. Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 tys. osób.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW-C w populacji dorosłych z genotypem 1 WZW C standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem alfa (1a lub 1b) i rybawiryną. Wnioskodawca także jako komparator w swoich analizach określił terapię standardową. Dodatkowo przedstawił również porównanie z drugą dostępną terapią trójlekową, dotychczas nierefundowaną, w skład której wchodzi boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna, jednak z uwagi na to, iż nie jest to technologia refundowana w Polsce, oraz nieodnaleziono bezpośrednich porównań obu terapii nie odniesiono się do tego porównania.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych. Ostatecznie do oceny skuteczności telaprewiru w porównaniu z terapią standardową włączono 8 badań RCT. Wykazano, że telaprewir istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną: w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych pod względem odsetka chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 8), a w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii RB = 3,86 (95% CI: 2,65; 5,76), NNT = 3 (95% CI: 2; 3) (REALIZE) i RB = 3,66 (95% CI: 2,28; 5,99), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) (PROVE3). Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych tj. RVR, eRVR, ETR i EVR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii z użyciem telaprewiru nad terapią standardową. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w podziale na podgrupy zależne od efektu wcześniejszego leczenia, terapia z telaprewirem wykazywała wyższą skuteczność niż terapia standardowa pod względem SVR, a tylko w podgrupie chorych po przełomie wirusologicznym przewaga nie była istotna statystycznie (niska liczność grupy 7 vs. 5 osób). W przypadku analizowania wyników w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby, wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii najwyższą przewagę skuteczności terapii z telaprewirem nad terapią standardową odnotowano w grupie pacjentów z marskością wątroby, RB = 6,84 (95% CI: 1,44; 39,62), NNT = 3 (95% CI: 2; 9). W toku analizy weryfikacyjnej nie wykazano zastrzeżeń co do jakości i wiarygodności przedstawionych dowodów naukowych.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną telaprewiru.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekłe zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją: ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2012 oraz badań C208 i ILLUMINATE. Żadne z poważnych działań niepożądanych nie uzyskało istotności statystycznej. W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 w czasie w trakcie okresu podawania telaprewiru, podczas gdy w grupie kontrolnej leczenie zakończyło 6 (7,3%) pacjentów. Natomiast w próbie PROVE1 w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia łącznie w grupach z telaprewirem terapię zakończyło 31 (18%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek wynosił 4% (3 pacjentów); ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych z trakcie pierwszych 12 tygodni badania okazało się istotne dla łącznego porównania grup z telaprewirem wobec kontroli, RR = 4,43 (95% CI: 1,52; 13,44), NNH = 8 (95% CI: 5; 19). Wyniki analityki bezpieczeństwa badań C208 oraz ILLUMINATE nie różniły się istotnie od w/w wyników dot. bezpieczeństwa stosowania telaprewiru.

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ocena bezpieczeństwa stosowania telaprewiru skojarzonego ze standardową terapią (peg-IFN α -2a i ryba-wiryna) w porównaniu do terapii standardowej, została przeprowadzona na podstawie dwóch odnalezionych badań z randomizacją, PROVE3 i REALIZE, opisanych odpowiednio w publikacjach McHutchison 2010 i Zeuzem 2011. W badaniu PROVE3 ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było większe w grupach przyjmujących telaprewir, w porównaniu do kontroli niestosującej tego leku.

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

W badaniu Hayashi 2011 odnotowano jeden przypadek zgonu, spowodowanego zatorowością płucną. Zgon ten wystąpił w podgrupie chorych z nawrotem wirerii i z dużym lub umiarkowanym prawdopodobieństwem został uznany za związany odpowiednio z terapią peg-IFN i RBV lub telaprewirem.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, przedstawiający wartość monetarną jaką płatnik poniesie za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dołączeniu telaprewiru do terapii standardowej. Przyjęty próg opłacalności, przy którym interwencję ocenia się mianem opłacalnej w porównaniu z komparatorem, wynosi 99 543 PLN za jeden dodatkowo uzyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG).

Średni efekt zdrowotny terapii z użyciem telaprewiru w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z przewlekłym WZW typu C, genotyp 1 w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł [REDAKTOWANE] w przypadku całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [REDAKTOWANE]. Różnica wyników zdrowotnych wyniosła odpowiednio: [REDAKTOWANE] dla całkowitej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, [REDAKTOWANE] dla całkowitej populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia najwyższą różnicę wyników zdrowotnych odnotowano dla subpopulacji pacjentów z nawrotem zakażenia po wcześniejszej terapii.

W przypadku dodania telaprewiru do standardowej terapii przewlekłego zakażenia HCV-1, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE] (bez RSS) lub [REDAKTOWANE] (z RSS) i [REDAKTOWANE] (bez RSS) lub [REDAKTOWANE] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

publicznego i pacjenta w przypadku chorych wcześniej nieleczonych (populacja całkowita). W przypadku chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (populacja całkowita) uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY), będzie kosztować płatnika [REDACTED] (bez RSS) lub [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS) [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz [REDACTED].

[REDACTED]

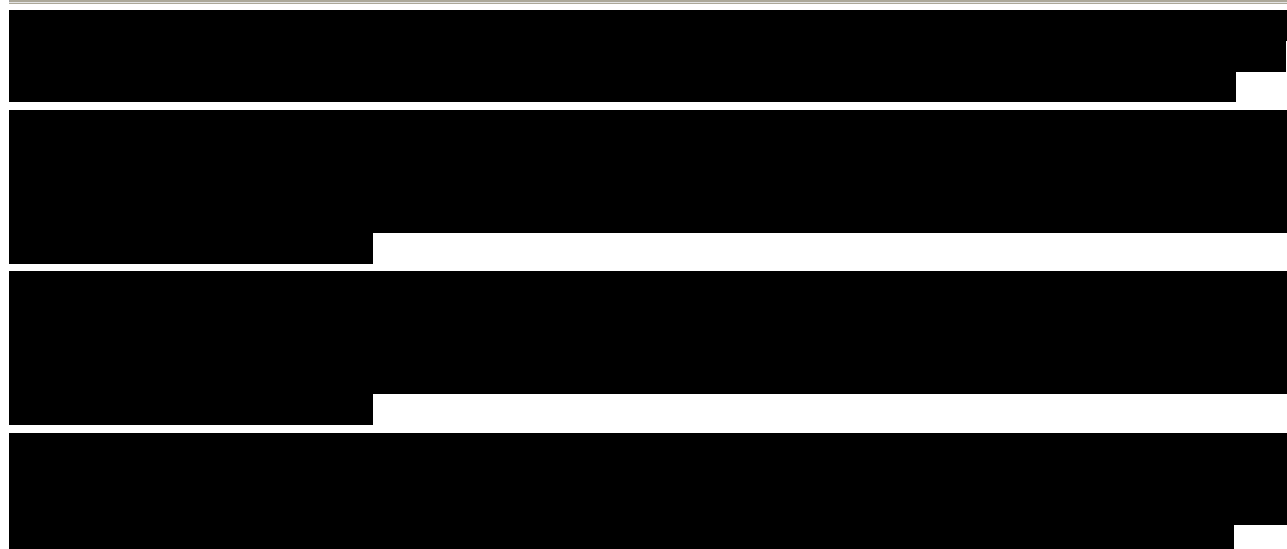
Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Incivo (populacja całkowita) wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED] za opakowanie Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki, 42 sztuki EAN13: 5909990916436.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ podjęcia refundacji leku telaprewir w ramach programu leczenia WZW-C na budżet płatnika publicznego (NFZ).

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekserci zwrócili uwagę na brak odniesienia się do problemu leczenia terapią trójlekową chorych z koinfekcją HIV/HCV i HCV/HBV w proponowanym programie lekowym. Ponadto wątpliwości budzi fakt ograniczenia populacji wcześniej nieleczonej wyłącznie do genotypu IL28B TT, podczas gdy po zastowowaniu leczenia dwulekowego wartości SVR są jednakowo niskie u chorych z genotypem TT i CT.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania telaprewiru – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 4 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Prescrire International 2012). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie leczenie przewlekłego WZW-C telaprewirem z terapią standardową, choć poruszano w nich pewne kwestie np. odnośnie do grup pacjentów, u których nie zaleca się stosowania inhibitorów proteazy lub profilu bezpieczeństwa.

Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących refundacji telaprewiru ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2012, SMC 2012 – 2 rekomendacje, GMMMG 2012), Australii (PBAC 2011 i 2012), Kanadzie (CADTH 2012) i Francji (2011). Wspomniane instytucje w większości rekomendowały pozytywnie finansowanie telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C, przy czym w większości przypadków z ograniczeniami przede wszystkim zawężającymi populację docelową lub z powodu wysokiej ceny leku.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- ADVANCE, Jacobson 2011 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(25):2405-2416.
- C208, Marcellin 2011 Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
- Camma 2012 Camma,C., Petta,S., Enea,M., Bruno,R., Bronte,F., Capursi,V., Cicchetti,A., Colombo,G.L., Di,M., V, Gasbarrini,A., and Craxi,A. (2012): Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 56:850-860.
- Chayama 2011 Chayama K, Hades CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B But Not ITPA Polymorphism Is Predictive of Response to Pegylated Interferon, Ribavirin, and Telaprevir Triple Therapy in Patients With Genotype 1 Hepatitis C. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:84–93
- Chlabicz 2008 Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland—Relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology* 42 (2008) 156–159
- Cooper 2012 Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:105–130.
- Curtis 2012 Curtis S. Cure (2012): The cost-effectiveness of telaprevir (TVR) in Combination with pegylated interferon-alfa and ribavirin (PR) for the treatment of Genotype 1(G1) chronic hepatitis c patients: A post-hoc analysis of IL-28B subgroup. *Value in Health, Conference:A244-A245*
- Dang 2011 Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology.* 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312.
- EMA 2011 Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf. Data ostatniego dostępu 28 września 2012 r.
- EMA 2012 Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EudraVigilance 2012 Dostępny on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/TELAPREVIR.pdf>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012 Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012a Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012b Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012e Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- Fowell 2010 Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther.* 2010;27(8):512-522.

Ge 2009	Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. <i>Nature</i> 2009;461(7262):399-401
Gellad 2011	Gellad,Z.F.N. (2011): The cost-effectiveness of a telaprevir-inclusive regimen as initial therapy for genotype 1 hepatitis C infection in individuals with the CC IL-28B polymorphism. <i>Hepatology, Conference:October</i>
Guido 2011	Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. <i>Digestive and Liver</i> 2011;43(supp.4):S331-S434.
Halota 2011	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczak J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. <i>Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. Zakażenia</i> 2011; 6: 79-83
Hayashi 2011	Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>J Viral Hepat</i> 2011.
IDEAL, McHutchison 2009	McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. <i>N Engl J Med</i> 2009; 361(6):580-593.
ILLUMINATE, Sherman 2011	Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2011;365(11):1014-1024
Ingłot 2007	Ingłot M, Szymczak A, Gładysz A, Małyszczak K, Zalewska M. obraz przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych HIV z wysoką liczbą limfocytów CD 4+. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> 2007;61:535-543
Kilbanov 2012	Kilbanov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. <i>Pharmacotherapy.</i> 2012;32(2):173–190.
Kumada 2012	Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. <i>J Hepatol</i> 2012; 56(1):78-84.
Lange 2010	Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 2010;32(1):14-28.
Lawitz 2008	Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. <i>J. Hepatol.</i> 2008;49(2):163-169.
Manns 2010	Manns MP, Muir AJ, Adda N, McHutchison JG, Terrault N, Bengtsson L, George S, Bisceglie AM. Improved sustained virologic response (SVR) rates in "difficult-to-cure" patients treated with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: an analysis from the PROVE3 study. <i>Journal of Hepatology</i> 2010;52:S59-S182, abstract 274
Martinot-Peignoux 1995	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau P et al. Pretreatment serum hepatitis C virus levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. <i>Hepatology</i> 1995; 22: 1050–6
Matthews 2012	Matthews,S.J. and Lancaster,J.W. (2012): Telaprevir: A Hepatitis C NS3/4A Protease Inhibitor. <i>Clin Ther.</i> 2012 Sep;34(9):1857-82
Muir 2011	Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. <i>Hepatology</i> 2011; 54(5):1538-1546.
Pawłowska 2006	Pawłowska M, Halota W. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C – nowe leki, nowe nadzieje. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> 2006.60: 725–730
Polska Grupa Ekspertów	Halota W, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczak J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Wojnarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. <i>Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. Medycyna Praktyczna</i>

HCV 2010	2010;6:62-64
Poordad 2012	Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, Brass CA, Albrecht JK, Bacon BR; SPRINT-2 and RESPOND-2 Investigators. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. <i>Gastroenterology</i> 2012;143(3):608-618
PROVE1, McHutchison 2009	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009;360(18):1827-1838.
PROVE2, Hézode 2009	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009;360(18):1839-1850.
PROVE3, McHutchison 2010	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2010;362(14):1292-1303.
Ramachandran 2012	Ramachandran S. Mahabaleshwar (2012): Cost effectiveness analysis of addition of telaprevir or boceprevir to standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of previously untreated chronic Hepatitis-C virus genotype 1 infection. <i>Value in Health, Conference:A242</i>
REALIZE, Zeuzem 2011	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2417-2428.
Rumi 2010	Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> 2010;138(1):108-115.
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. <i>Antiviral Res</i> 2010; 85:303-15
SPRINT-1, Kwo 2010	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. 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, multi-centre phase 2 trial. <i>Lancet.</i> 2010;376(9742):705-716.
SPRINT-2, Poordad 2011	Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2011;364(13):1195-1206.
Strader 2005	Strader DB. Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2005; 41:S7-13
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML et al., IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. <i>Nat Genet.</i> 2009, 41(10):1100-4
Suzuki 2011	Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. <i>Hepatology.</i> 2011;53(2):415-421.
Szczeklik 2011	Juszczak J. Ostre WZW typu C. str. 997-999 oraz Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. str. 1003-1009 w <i>Choroby wewnętrzne- stan wiedzy na rok 2011 red. Andrzej Szczeklik wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2011.</i>
Tungol 2011	Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2011;17(9):685-694.
Wielka Interna, Flisiak 2010	Flisiak R. Wirusowe zapalenia wątroby. str 475-497 w <i>Wielka Interna tom 7 Gastroenterologia cz. I pod red. Andrzeja Dąbrowskiego wyd. Medical Tribune Polska Warszawa 2010</i>

14. Załączniki

- Zal. 1. Program lekowy B2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)
- Zal. 2. Projekt programu lekowego B2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)
- Zal. 3. Analiza kliniczna wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni
- Zal. 4. Analiza kliniczna wnioskodawcy – pacjenci leczeni
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni
- Zal. 6. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy – pacjenci leczeni
- Zal. 7. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy i racjonalizacyjna – pacjenci nieleczeni
- Zal. 8. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy i racjonalizacyjna – pacjenci leczeni
- Zal. 9. Kalkulator CUA wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni (populacja całkowita)
- Zal. 10. Kalkulator CUA wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni (populacja refundacyjna)
- Zal. 11. Kalkulator CUA wnioskodawcy – pacjenci leczeni (populacja całkowita)
- Zal. 12. Kalkulator CUA wnioskodawcy – pacjenci leczeni (populacja refundacyjna)
- Zal. 13. Kalkulator BIA wnioskodawcy
- Zal. 14. Koszty leczenia WZW-C wyniki ankiety
- Zal. 15. Raport z badania ankietowego – epidemiologia
- Zal. 16. Raport z SMPT