



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Victrelis (boceprewir)
we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem
HCV o genotypie 1
Analiza weryfikacyjna
Nr: AOTM-RK-4351-2/2012**

Data ukończenia: 30 października 2012 r.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BORK – Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI95% – (ang. *Confidence Interval*) 95-procentowy przedział ufności

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

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

HCV – (ang. *hepatitis C virus*) wirus zapalenia wątroby typu C

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.)

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

PegIFN alfa – pegylowany interferon alfa

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

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

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

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

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.)

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

WZW-C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

Wykaz oznaczeń

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

Kolorem błękitnym 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	14
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	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	40
3.3.2.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	40
3.3.2.2. Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT).....	41
3.3.2.3. Nawrót choroby.....	42
3.3.2.4. Przełom wirusologiczny	43
3.3.3. Analiza dodatkowa dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej.....	44
3.3.3.1. Analiza ze względu na polimorfizm IL-28B rs12979860 – pacjenci nieleczeni	44
3.3.3.2. Analiza ze względu na stopień zwłóknienia – pacjenci nieleczeni	45
3.3.3.3. Analiza ze względu na polimorfizm IL-28B oraz stopień zwłóknienia – pacjenci nieleczeni.....	45
3.3.3.4. Analiza ze względu na zwłóknienie – pacjenci wcześniej leczeni.....	46
3.3.3.5. Pacjenci uprzednio nieleczeni z HCV oraz koinfekcją HIV	46
3.3.3.6. Skuteczność boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach (null-responders)	47
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
3.3.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	47
3.3.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	48
3.3.4.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	49
3.3.4.4. Modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych.....	50

3.3.4.5. Zgon.....	51
3.3.4.6. Zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia	53
3.3.4.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia	53
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	53
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	54
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.	56
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	62
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	64
4.5.1.2. Pacjenci wcześniej leczeni	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.3.1. Oszacowanie ICUR z perspektywy płatnika publicznego	66
4.5.3.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	66
4.5.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	68
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	69
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	70
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	75
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	75
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	78
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	78
6. [REDAKOWANE].....	79
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	80
9.1. Rekomendacje kliniczne	80
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	84
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	92
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów.....	94
12. Kluczowe informacje i wnioski	99
13. Źródła.....	103
14. Załączniki	106

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-460-12499-278/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) 17.11.2012

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: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułka twarda, 336 tabl., kod EAN 5909990896325

Wnioskowane wskazanie:

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)

■■■■■ zł

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
 analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

MSD Polska sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

MSD Polska sp. z o.o

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy.

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-460-12499-278/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 Victrelis (boceprewir), 200 mg, kaps. Twarda, 336 tabl., kod EAN: 5909990896325, 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 analizy:

1. Analiza problemu decyzyjnego: finansowanie boceprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2012,
2. Przegląd systematyczny, analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu przewlekłego WZW-C, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków, luty 2012,
3. Analiza ekonomiczna: boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, kwiecień 2012,
4. Analiza wpływu na budżet: boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków, maj 2012,
5. Analiza racjonalizacyjna: boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków, maj 2012.

Pismem z dnia 14 września 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-2(2)/JL/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Victrelis względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Pismem z dnia 17 września znak: MZ-PLR-460-16715-1/KB/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Victrelis, firmy MSD Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 3 października 2012 r., znak: MZ-PLR-460-14491-110/MP/12 (data wpływu do Agencji 3 października 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Victrelis, przedłożone przez firmę MSD Polska Sp. z o.o. w dniu 2 października 2012 r. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy:

1. Przegląd systematyczny, analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu przewlekłego WZW-C, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków aktualizacja: październik 2012,
1. Analiza ekonomiczna: boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, ██████████, kwiecień 2012
2. Analiza wpływu na budżet: boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce, Wersja 1.0, ██████████, HTA Consulting, Kraków, maj 2012.

W przedstawionej dokumentacji wnioskodawca uwzględnił wszystkie uwagi.

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 2 udzieliło odpowiedzi oraz 2 przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów, z których 1 udzielił odpowiedzi.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją boceprewiru, podmiot odpowiedzialny wskazuje na wysoką skuteczność kliniczną terapii trójlekowej z boceprewirem, jej efektywność kosztową, niską efektywności dotychczasowej terapii u pacjentów wcześniej leczonych, a także znaczenie nowej terapii w działaniach profilaktycznych i epidemicznych.

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 Agencja wydała jeden dokument dotyczący metody leczenia WZW-C – stanowisko Rady Konsultacyjnej, w którym odniesiono się do zasadności i sposobu finansowania produktu leczniczego Pegasys (Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologia	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
PEGASYS (peginterferon alfa-2a) w leczeniu WZW typu C	Stanowisko RK nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (PEGASYS®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania peginterferonu alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peginterferon 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 peginterferonu α-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. Peginterferon α-2a w połączeniu z rybawiryną jest skuteczny w terapii 1 rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	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 leczenie w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby spowodowanego zakażeniem genotypem 1 HCV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby) i stopniem zwłóknienia wątroby w skali Scheuera przynajmniej 2, którzy nie byli wcześniej leczeni (i dodatkowo u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T) albo którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (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 interferonem alfa. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. hepatitis C virus), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje 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, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b (Chlabcz 2008). Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 r. wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 r. 57,5% (Stańczak 1999, Chlabcz 2008). Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zakażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%) (Chlabcz 2008).

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingot 2007). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (Strader 2005). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną (Soriano 2010), dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich (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-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny Flaviviridae. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są: zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek > 40 lat w chwili zakażenia, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie HIV) (Szczeklik 2011). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną (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 dożylnym wstrzykiwaniem narkotyków, a 1,9 proc. z zabiegami wykonywanymi w celu 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 żółtaczk 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-C są często takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauda, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony (Szczeklik 2011, Flisiak 2010). Wnioskodawca w swoich materiałach przedstawia częstość występowania pozawątrobowych manifestacji WZW-C na podstawie publikacji Stefanovej-Petrowej (2007). Najczęściej odnotowywane jest zmęczenie (59,6%) i zajęcie nerek (25%), następnie cukrzyca typu 2 (22,8%), parestezje (19,9%), bóle stawów (18,4%), płamicę (17,6%) zwłóknienie płuc (15,4%), zaburzenia funkcji tarczycy (14,7%) oraz objaw Raynauda (11,8%).

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-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 Scheuera

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przeszłowa	marskość

Diagnostyka

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

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

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokiną, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz (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 sztywnej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T (Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917 (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 wykonywać USG wątroby. W

przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w przebiegu dalszej 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. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirerii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby (Pawłowska 2006).

W leczeniu standardem jest stosowanie pegylowanego interferonu alfa (PegIFN alfa) w skojarzeniu z rybawiryną w okresie od 24 do 48 miesięcy. Na długość leczenia mają wpływ genotyp wirusa, wielkość wirerii 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 przypadku bardziej zaawansowanego – okołowrotnego (F2) i przęsłowego (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 leków. Wśród nich znajdują się pacjenci z zaawansowanym procesem chorobowym ($S > 1$), z reaktywacją zakażenia HCV, oczekujący na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowani, zwłaszcza oczekujący na przeszczepienie nerki, współzakażeni 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 chorzy z niską wyjściową wirerią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR), powinni być leczeni 24 tygodnie. Pozostali chorzy, którzy uzyskują negatywną wirerię po 12 tygodniach leczenia (cEVR) oraz kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej powinni być leczeni 48 tygodni. 72 tygodnie powinni być leczeni chorzy, u których po 12 tygodniach leczenia wireria obniża się o co najmniej $2 \log_{10}$ ustępując po 24 tygodniach leczenia (pEVR), chorzy w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywną wirerię 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 HCV RNA w surowicy (SVR). Leczenie należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli wireria w surowicy się nie zmniejszyła o co najmniej $2 \log_{10}$ lub po 24 tygodniach, jeśli wireria jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad $2 \log_{10}$. W przypadku zaburzeń odporności można od tej zasady odstąpić (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 – u około 0,02% rocznie (Szczeklik 2011). Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu oraz zwłóknienia. 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 odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałą odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

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 peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*) (Martinot-Peignoux 1995).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

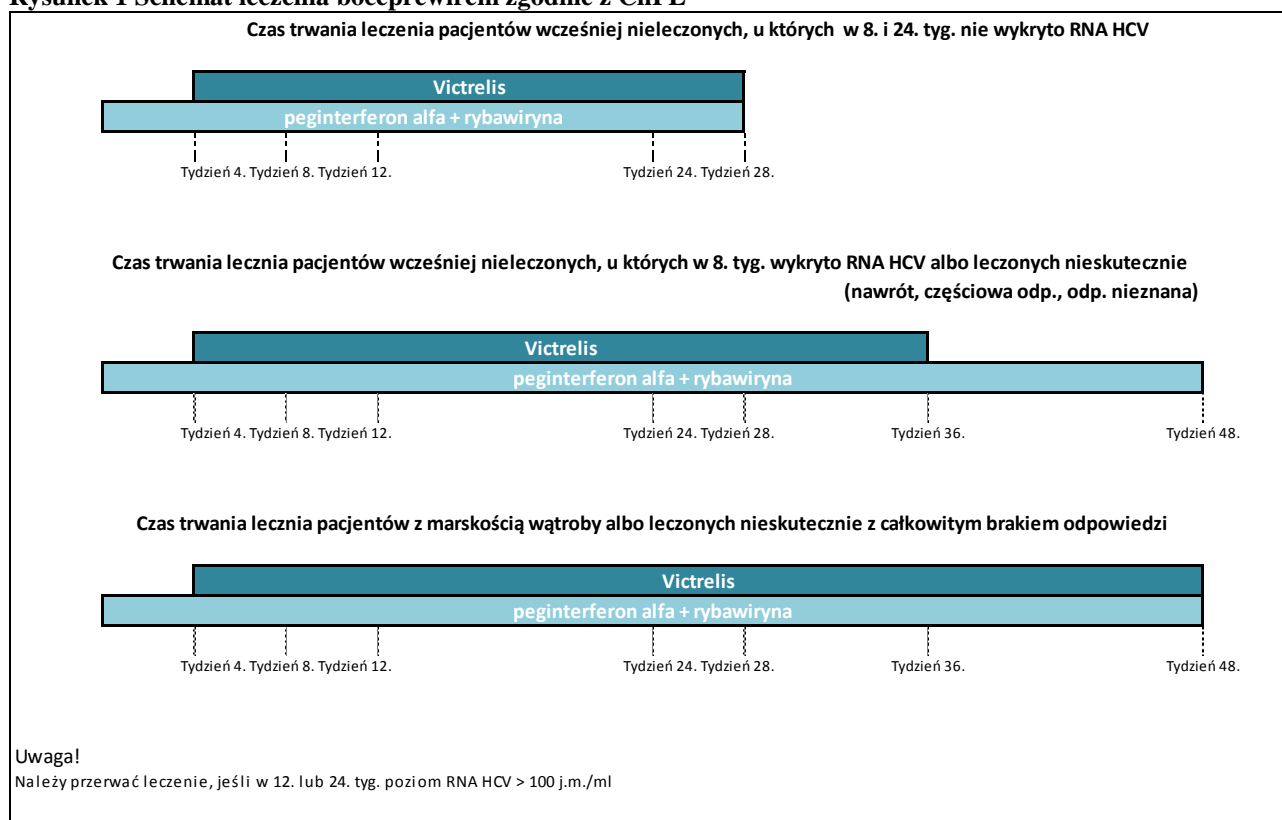
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Boceprewir to inhibitor proteazy należący do leków przeciwwirusowych, które działają bezpośrednio na wirusa (tzw. *direct acting antivirals* - DAA) - na jego powielanie się i namnażanie w organizmie ludzkim. W Tabeli 3 przedstawiono charakterystykę produktu leczniczego Victrelis, Rysunek 1 przedstawia zaś schemat leczenia boceprewirem zgodnie z ChPL.

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Victrelis, kaps., 200 mg, 336 kaps. EAN13: 5909990896325
Substancja czynna	boceprewir
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną Ser139 w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Rysunek 1 Schemat leczenia boceprewirem zgodnie z ChPL



2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18 lipca 2011 r.
Wskazanie rejestracyjne	Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.
Wskazanie zgodne z proponowanym programem lekowym	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: 1. uprzednio leczonych nieskutecznie; a bo z brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie; a bo z nawrotem zakażenia po terapii; a bo z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną, 2. uprzednio nieleczonych, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	- leczenie poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej (pegylowany interferon alfa z rybawiryną), - boceprewir musi być podawany w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, - dawka 800 mg trzy razy na dobę, - schemat dawkowania zależy od stopnia zaawansowania choroby (patrz: Rysunek 1).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany: - u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego, - u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, - w przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są związane z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inh bitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina), - w przypadku ciąży.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Produkt leczniczy Victrelis został zarejestrowany przez FDA dnia 13.05.2011 r. w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, łącznie z marskością wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem i rybawiryną.

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	██████ zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	██████████

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego dotyczące stosowania boceprewiru

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 (dot. leczenia boceprewirem)	<p>Chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wywołane zakażeniem HCV o genotypie 1, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> •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.
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą. Niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności anty-HCV. Niewyrównana marskość wątroby. Ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa. Niewyrównana cukrzyca insulinozależna Choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1) Niewyrównana nadczynność tarczycy Retinopatia (po konsultacji okulistycznej) Padaczka (po konsultacji neurologicznej) Czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających. Cięża lub kamienie piersią. Czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej).</p>
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie i sposób podania zgodny z ChPL (patrz: Rysunek 1).
Monitorowanie leczenia	<p>W 1 dniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT, próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 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; 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 W 8 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych boceprewirem W 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: oznaczenie kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu fT4 W 12 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową W 24 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową; oznaczenie poziomu AFP. Na zakończenie leczenia w 24 a bo w 48 tygodniu: oznaczenie poziomu GGTP, oznaczenie 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. Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia – w 48 albo 72 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Ujawnienie któregokolwiek z kryteriów wykluczenia kwalifikacji do programu, Działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia w opinii lekarza prowadzącego terapię lub zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.</p>

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 boceprewirem 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 klinicznych (odpowiedziało 4 z 7 ekspertów proszonych o opinię; patrz: Tabela 8) oraz leków refundowanych w leczeniu WZW C (patrz: Tabela 9). 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 refundacyjnych (patrz: rozdz. 9.2.).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych, wcześniej nieleczonych chorych z genotypem 1 WZW C standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa 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 pegylowanego interferonu alfa 2a i pegylowanego interferonu alfa 2b. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów przewagi żadnego z wymienionych interferonów.

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW-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-C, spełniającym ściśle określone kryteria włączenia (Załącznik 1), w pierwszej linii leczenia podawane są interferony pegylowane alfa w skojarzeniu z rybawiryną. W szczególnych przypadkach (m.in. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na rybawirynę) interferony pegylowane alfa są podawane w monoterapii. W przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa stosowany jest interferon rekombinowany alfa. Do leczenia interferonem naturalnym kwalifikuje niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem pegylovanym lub interferonem rekombinowanym (z potwierdzoną celowością ponownego rozpoczęcia leczenia), nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu 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 interferonami.

Leczenie pegylovanym interferonem alfa 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 (≤ 800 j.m./ml – w leczeniu peginterferonem alfa 2a; $< 600\,000$ j.m./ml - w leczeniu peginterferonem alfa 2b) oraz brak wirerii HCV RNA w 4 oraz w 24 tygodniu leczenia; (2) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia 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 peginterferonu alfa 2a).

W niektórych przypadkach wytyczne przewidują możliwość zastosowania w terapii dwulekowej interferonu niepegylowanego, jednak podkreśla się, że wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność interferonu pegylowanego. W aktualnie działającym programie leczenia przewlekłego WZW C niepegylowany interferon rekombinowany stosowany jest „w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego”, a naturalny interferon alfa – w przypadku niepowodzenia leczenia interferonem pegylovanym lub rekombinowanym, nietolerancji i innych działań niepożądanych po stosowaniu wspomnianych interferonów oraz zaawansowanego zwłóknienia lub wyrównanej marskości wątroby. Jednak ze względu na fakt, że boceprewir może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z interferonem pegylovanym, pacjenci niekwalifikujący się do podania interferonu pegylowanego nie stanowią populacji docelowej dla tego leku, wobec czego schematy z niepegylowanymi interferonami 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 peginterferonem alfa 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 interferonem niepegylowanym lub interferonem 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 przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV terapia trójlekowa telaprewirem lub boceprewirem, w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, jest wprowadzana jako nowy standard, który zastępuje dotychczasowy standard, jakim była terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa 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 boceprewiru jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (1a lub 1b) z rybawiryną. Jest to terapia jednocześnie najskuteczniejsza (do czasu wprowadzenia inhibitorów proteazy serynowej), najczęściej stosowana, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz najtańsza.

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
REKOMENDACJE POLSKIE		
Polska	Polska Grupa Ekspertów HCV, 2011 [PGE HCV 2011]	Standardowo: terapia dwulekowa - interferon (zwłaszcza pegylowany) i rybawiryna Nowe opcje: <ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa: pegylowany interferon alfa + rybawiryna + boceprewir • terapia trójlekowa: pegylowany interferon alfa + rybawiryna + telaprewir
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE		
USA	Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012 [DVA 2012]	<ul style="list-style-type: none"> • Standardem leczenia dla większości wcześniej nieleczonych pacjentów, zakażonych genotypem 1, jest leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną z boceprewirem lub telaprewirem [Klasa 1, Poziom A]. • U pacjentów, u których nie było skuteczne wcześniejsze leczenie peginterferonem z rybawiryną można rozważyć re-terapię z boceprewirem lub telaprewirem, w szczególności u pacjentów z nawrotem [Klasa 1, Poziom A]. • U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny może być prowadzona monoterapia peginterferonem alfa [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 peginterferonem i rybawiryną w standardowych dawkach, przez 48 tyg. [Klasa I, Poziom B] • Pacjenci zakażeni genotypem 1, należący do następujących subpopulacji, powinni być leczeni peginterferonem alfa (lub – w niektórych przypadkach, interferonem alfa) z rybawiryną: 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].
USA	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2011 [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 przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV, lecz nie obejmują zagadnień wskazań do leczenia ani szczególnych subpopulacji pacjentów.	<p>W leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, wcześniej 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 interferonem alfa lub peginterferonem alfa 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 [EASL 2011]	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem leczenia przewlekłego WZW C jest połączenie pegylowanego interferonu alfa (2a lub 2b) z rybawiryną • W połączeniu z rybawiryną może być stosowany każdy z pegylowanych IFN alfa, tj. 2a i 2b (brak jednoznacznych dowodów przewagi któregośkolwiek z nich). <p><u>Leczenie po nawrocie lub niepowodzeniu:</u></p>

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii pegylovanym interferonem alfa 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. inh bitorów proteazy HCV w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną. • Można powtórzyć leczenie pegylovanym interferonem alfa 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 pegylowanego interferonu alfa <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 przypadki 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 pegylovanym interferonem; 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 – przyp. analityka], 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 [ASHM 2010]	Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV: Standardem jest leczenie pegylovanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. Odsetki odpowiedzi na taką terapię są wyższe, niż w przypadku stosowania interferonów niepegylovanych.
Wielka Brytania	British HIV Association (BHIVA), 2010 [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 pegylowanego interferonu z rybawiryną; można zastosować erytropoetynę lub czynniki wzrostu, jeśli jest to wskazane, • dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię lub w nawrocie są ograniczone; rozpatrując możliwość re-terapii należy wziąć pod uwagę szereg czynników determinujących prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi; kontynuacja leczenia z podwojeniem dawki peginterferonu ani leczenie podtrzymujące peginterferonem nie jest zalecane.
Wielka Brytania	PRODIGY*, 2010 [PRODIGY 2010]	Do leczenia WZW C zarejestrowane są dwa schematy skojarzone: <ul style="list-style-type: none"> • peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, • peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną.
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2010 [CDC 2010]	Leczeniem z wyboru osób z przewlekłym WZW C jest terapia skojarzona pegylovanym interferonem 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.
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009 [CDC, NIH 2009]	<p><u>Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u></p> <p>Zaleca się leczenie peginterferonem 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 peginterferonem.</p>
Finlandia	Finnish Medical Society Duodecim, 2008 (na podst. streszczenia w bazie <i>National Guideline Clearinhouse</i>) [FMSD 2008]	Leczenie obejmuje połączenie interferonu alfa lub pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Wie ka Brytania	British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), 2008 [BASHH 2008]	Peginterferon alfa z rybawiryną – znosi przewlekłe zakażenie u ok. 50% pacjentów i jest terapią zaaprobowaną przez NICE
Wie ka Brytania	Royal College of General Practitioners (RCGP), 2007 [RCGP 2007]	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualną praktyką jest leczenie skojarzone pegylovanym interferonem 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 (peginterferon alfa-2b i peginterferon alfa-2a), lecz nie przeprowadzono porównujących je badań. • Jeżeli nie można zastosować leczenia skojarzonego: monoterapia peginterferonem alfa-2a lub alfa-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 peginterferonem alfa i rybawiryną – pacjenci, którzy w pierwszej linii byli leczeni interferonem alfa (niepegylovanym) i rybawiryną a bo interferonem alfa (niepegylovanym) w monoterapii. • Ponowne leczenie peginterferonem alfa w wyższej dawce lub przez dłuższy czas, z rybawiryną. • Włączenie do badania klinicznego testującego nowe leki.
Wie ka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006 [SIGN 2006]	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru dla pacjentów z przewlekłym WZW C jest pegylowany interferon alfa 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 pegylowanego interferonu alfa, które nie zostały bezpośrednio porównane w żadnym RCT. • Jako wskaźnik klirensu wirusa należy używać SVR [Zalecenie z poziomu B] • Leczenie peginterferonem alfa 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 peginterferonem w skojarzeniu z rybawiryną. • W następujących, szczególnych subpopulacjach pacjentów również zalecono rozważenie leczenia skojarzonego interferonem alfa 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 peginterferonem i rybawiryną nie powinno być stosowane u: kobiet w ciąży. • Pacjenci z niewydolnością nerek powinni być leczeni interferonem 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 niepegylovanym interferonem z rybawiryną, należy rozważyć powtórzenie leczenia pegylovanym interferonem 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 peginterferonu 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 pegylovanym interferonem z rybawiryną, o ile nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania [A]. Skuteczność u pacjentów zakażonych genotypem 1: 20-30%.

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby spowodowaną HCV mogą odnieść korzyść z leczenia interferonem, w postaci zmniejszenia ryzyka rozwinienia 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 [KETN 2005]	<u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> leczeniem z wyboru jest połączenie pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną; różnice w zaleceniach względem pacjentów z monoinfekcją HCV dotyczą dawkowania i czasu leczenia.
USA	New York State Department of Health, 2005 [NYSDH 2005]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru przewlekłego WZW C jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną. • Pacjenci zakażeni genotypem 1 powinni być leczeni przez 48 tygodni. • Leczenie pegylowanym interferonem i rybawiryną należy proponować również chorym ze współistniejącym zakażeniem HIV, o ile nie ma przeciwwskazań. • Powtórzenie leczenia pegylowanym interferonem z rybawiryną jest rekomendowane w przypadku pacjentów uprzednio niewłaściwie leczonych. • Zdecydowanie zalecane jest również rozważenie re-terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub u których wystąpił nawrót zakażenia po leczeniu przeciwwirusowym innym, niż skojarzona terapia pegylowanym interferonem i rybawiryną.

* - wcześniej znane jako: *Clinical Knowledge Summaries*

Data ostatniego wyszukiwania: 16.07.2012 r.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu 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]	Pegylowany interferon i rybawiryna. Natomiast „w wybranych przypadkach, gdy zastosowanie tej technologii było niemożliwe dopuszczano inne interferony i schematy terapeutyczne”.	Terapia dwulekowa: pegylowany interferon i rybawiryna.	„Dotychczas stosowana technologia (tj. terapii dwulekowa, przyp. autora) jest tańsza od proponowanej, aczkolwiek posiada znacznie gorszą skuteczność”.	Terapia trójlekowa – pegylowany interferon plus rybawiryna plus inhibitor proteazy.	Rekomendowane jest terapia trójlekowa: pegylowany interferon plus rybawiryna plus inhibitor proteazy, zarówno dla leczonych pierwszorazowo, jak i reterapii.
[REDAKTOWANE]	„Aktualnie stosowanym postępowaniem u chorych zakażonych wszystkimi genotypami HCV, niezależnie od zaawansowania włókienia wątrobowego i genotypu SNP rs 12979860 jest terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonów alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Najbardziej preferowanymi z	„Dzięki wprowadzeniu wnioskowanej technologii zastąpiona zostanie częściowo (u chorych z genotypem 1) terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu alfa i rybawiryny.”	„Terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu alfa i rybawiryny.”	„Terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny.”	Terapia trójlekowa z zastosowaniem boceprewiru 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

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	interferonów z racji skuteczności i wygody stosowania są interferony pegylowane typu alfa-2a i alfa-2b”				w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010, a także w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku.” „Grupa chorych uprzednio 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.” „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.”
	„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
	- 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 - niewie ka 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 ekonomicznym jest więc niesłychanie droga, ale w dłuższej perspektywie czasowej”	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

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)							
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 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
Peginterferonum alfa-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, Peginterferonum alfa 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 alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	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 alfa-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 alfa recombinatum 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 alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferonum alfa	105,84	113,25	113,25
	Alfaferone, 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
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	<p><u>Leczenie skojarzone trójlekowe</u> Preparat Rebetol, w skojarzeniu z boceprewirem i peginterferonem alfa-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 peginterferonu alfa-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 peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii.</p> <p>W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem preparatu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b.</p> <p>Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania preparatu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).</p>	<p>Rybawiryna zalecana wyłącznie z peginterferonem alfa-2b bądź interferonem alfa-2b (podkreślony brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania z innymi postaciami interferonu).</p> <p>W schemacie trójlekowym rybawiryna (wraz z peginterferonem alfa-2b) wskazana w skojarzeniu z boceprewirem (brak wskazania na telaprewir).</p>
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	<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.</p> <p>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 interferonem alfa (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>Peginterferon alfa-2a wskazany w skojarzeniu z rybawiryną, pomimo że rybawiryna wskazana wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b bądź interferonem alfa-2b.</p>
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml		
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml		
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml		
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	<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.</p> <p>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 interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii.</p>	<p>Peginterferon alfa-2b wskazany w skojarzeniu z rybawiryną (zgodnie ze wskazaniem rybawiryny)</p>
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml		
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml		
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml		

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawirynej lub przeciwwskazań do jej stosowania.	
Interferonum alfa-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, 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 dekomensacji czynności wątroby. Skuteczność interferonu alfa-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 rybawirynej lub przeciwwskazań do jej stosowania.	Interferon alfa-2a wskazany w skojarzeniu z rybawiryną, pomimo że rybawiryna wskazana wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b bądź interferonem alfa-2b.
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml		
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml		
Interferonum alfa-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 dekomensacji 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 alfa-2b wskazany w skojarzeniu z rybawiryną (zgodnie ze wskazaniem rybawirynej).
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml		
Interferonum alfa	Alfaferone, 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 peginterferonem alfa-2b bądź interferonem alfa-2b.
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml		

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym rybawiryna może być stosowana wyłącznie z peginterferonem alfa-2b bądź interferonem 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 i interferon alfa 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 boceprewirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną w analizie wnioskodawcy wskazano obecną standardową terapię, tj. leczenie pegylowanym interferonem z rybawiryną. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Komparator wybrany przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Pegylowany interferon alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną	<ul style="list-style-type: none"> - standardowa terapia „w obowiązującym dotychczas terapeutycznym programie zdrowotnym”, - zalecane „w dotychczasowych wytycznych praktyki klinicznej jako podstawowa terapia pierwszoliniowa”, - leczenie zgodne z aktualnymi uwarunkowaniami prawnymi, podstawową i powszechnie stosowaną terapią przeciw WZW-C 	Wybór zasadny, zgodny z aktualnymi wytycznymi opinii ekspertów oraz standardowym leczeniem w Polsce.

Wybrany komparator 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 interferonu pegylowanego alfa stosowany jest interferon rekombinowany alfa, możliwe jest także leczenie interferonem naturalnym w przypadku m.in. niepowodzenia terapeutycznego po leczeniu interferonem pegylowanym lub interferonem rekombinowanym (z potwierdzoną celowością ponownego rozpoczęcia leczenia). Ponieważ boceprewir może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z interferonem pegylowanym, pacjenci niekwalifikujący się do podania interferonu pegylowanego nie stanowią populacji docelowej dla tego leku, wobec czego schematy z niepegylowanymi interferonami nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej terapii.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił cztery przeglądy systematyczne: Tungol 2011, Cooper 2012, Lee 2012 i Foote 2011. W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo boceprewiru 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: Dielsa 2011 i Klibanova 2012. We wszystkich przeglądach populacja nie była tożsama z populacją docelową, tylko szersza – zawierała pacjentów chorych na przewlekłe WZW-C o genotypie wirusa 1. W Tabeli 12 zestawiono włączone przeglądy systematyczne.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną boceprewiru w leczeniu WZW-C.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Tungol 2011 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy (brak jednak opisu wyników i wniosków) <u>Źródła finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania, autorzy zatrudnieni w Prime Therapeutics LLC</p>	<p>Cel: przegląd badań 3 fazy telaprewiru i boceprewiru oraz zestawienie dostępnych strategii leczenia HCV w oparciu o dane kliniczne i kosztowe Synteza wyników: jakościowa – przegląd systematyczny badań klinicznych Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do dnia 15 września 2011 r.</p>	<p>Populacja: chorzy przewlekłe zakażeni HCV, wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia Interwencja: boceprewir lub telaprewir Punkty końcowe: Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo Metodyka: badania kliniczne oraz RCT 3 fazy Inne: publikacje w j. angielskim, badania przeprowadzone na ludziach</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT dla boceprewiru i 3 RCT dla telaprewiru Kluczowe wyniki: Oba leki wykazały istotny statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi wirologicznej w porównaniu z leczeniem standardowym. Oba wykazały także skuteczność w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii. Do działań niepożądanych zaliczono: anemię, interakcje z lekami, wysypki skórne oraz żołądkowo-jelitowe działania niepożądane. Wnioski autorów przeglądu: decydenci muszą rozważyć wiele czynników w rozwijaniu odpowiedniej strategii w leczeniu WZW-C. Płatnicy mogą rozważyć rozwój programów klinicznych, żeby zachęcić do m.in. przestrzegania zaleceń i odpowiedniego zużycia, aby zapewnić kosztową efektywność terapii.</p>
<p>Foote 2011 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy (brak jednak opisu wyników i wniosków) <u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p>	<p>Cel: omówienie farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa i efektywności boceprewiru Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1966 r. do maja 2011 r.</p>	<p>Interwencja: boceprewir Metodyka: badania kliniczne 2 i 3 fazy (publikowane i niepublikowane), ulotki, abstrakty konferencyjne Inne: publikacje w j. angielskim, badania przeprowadzone na ludziach</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT Kluczowe wyniki: W badaniach klinicznych nad zarówno pacjentami uprzednio nieleczonymi, jak i leczonymi boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią osiągał wyższy odsetek SVR w porównaniu ze standardową terapią. Analizy bezpieczeństwa wykazały częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, gdy boceprewir był stosowany. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: ból głowy zmęczenie, nudności, niestrawność i anemię Wnioski autorów przeglądu: Boceprewir powinien być stosowany w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2b i rybawiryną w leczeniu chorych z przewlekłym WZW-C, genotyp 1. Wysokie odsetki chorych uzyskujących odpowiedź sprawi, że boceprewir stanie się realną opcją w porównaniu z innymi</p>

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			rozwijającymi się i zaaprobowanymi inhibitorami proteazy NS3 dla pacjentów uprzednio nieleczonych i wcześniej leczonych. Dodatkowe dane są potrzebne w celu wyjaśnienia kwestii potencjalnych interakcji z lekami oraz oporności.
Cooper 2012 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano; autorzy zgłosili brak konfliktu interesów	Cel: porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru i telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną Synteza wyników: ilościowa i jakościowa – przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 3 października 2011	Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1 (nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) Interwencja: telaprewir i boceprewir z terapią standardową Komparatory: standardowa terapia Punkty końcowe: SVR, nawrót choroby, przerwanie leczenia Metodyka: meta analiza przy pomocy modelu efektów losowych DerSimonian-Laird i meta regresja badań RCT 2 lub 3 fazy, z grupą kontrolną	Włączone badania: 4 badania kliniczne z boceprewirem i 6 badań z telaprewirem Kluczowe wyniki: Porównanie pośrednie boceprewir vs telaprewir (schematy nieuwzględniające odpowiedzi na leczenie): SVR: Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=1,14 (0,93-1,37), p=0,20 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=0,81 (0,52-1,23), p=0,30 Nawrót choroby Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 (0,18-3,45), p=0,77 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=1,71 (0,90-3,24), p=0,10 Przerwanie leczenia Pacjenci wcześniej nieleczeni: RR=0,80 (0,28-2,29), p=0,72 Pacjenci uprzednio leczeni: RR=0,88 (0,69-1,12), p=0,30 Dla schematów uwzględniających odpowiedź na leczenie (tzw. RGT, ang. response-guided therapy) analogicznie wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie. Telaprewir wykazywał wyższe prawdopodobieństwo wysypki oraz świądu Boceprewir wyjażywał zwiększone prawdopodobieństwo neutroenii wśród pacjentów wcześniej nieleczonych Wnioski autorów przeglądu: Boceprewir i telaprewir są porównywalne pod względem SVR, nawrotu choroby oraz przerwania leczenia. Schematy dawkowania oraz profile efektów ubocznych są elementami różnicującymi oba leki.
Lee 2012 Badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust, London, UK	Cel: identyfikacja nowych metod leczenia przewlekłego WZW-C, będących przedmiotem badań klinicznych. Synteza wyników: jakościowa – przegląd systematyczny badań klinicznych Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2008-2011	Populacja: Dorośli pacjenci z serologicznie zdiagnozowanym WZW – C, wcześniej leczeni lub nieleczeni. Badania uwzględniające pacjentów z współistniejącym HIV i HBV zostały odrzucone. Punkty końcowe: SVR , EVR , RVR , Odsetek zmniejszenia poziomu HCV RNA Metodyka: badania obserwacyjne (retrospektywne), badana RTC Inne: abstrakty, plakaty np. publikacja w j. angielskim	Włączone badania: 118 badań w tym 18 badań o inhibitorach proteazy serynowej NS3/NS4a Kluczowe wyniki: - inhibitory proteazy serynowej NS3/NS4a., inhibitory cyklofilin, inhibitory NPI w skojarzeniu z peginterferonami rybawiryną wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z terapią standardową (peg-IFN + rybawiryna). - Stosowanie rybawirynu związane jest ze zwiększeniem się ilości działań niepożądanych oraz nietolerancją na lek Wnioski autorów przeglądu: Terapia inhibitorami proteazy jest obiecującym, nowatorskim, działającym bezpośrednio przeciwwirusowym lekiem, który prawdopodobnie zmieni kształt leczenia chorych z infekcją HCV.
Klibanov 2012 Badanie <u>nieuwzględnione</u> w analizie wnioskodawcy	Cel: Zidentyfikowanie kluczowych badań klinicznych dla boceprewiru Synteza wyników: jakościowa – przegląd badań klinicznych w bazie MEDLINE	Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1 (nieleczeni przeciwwirusowo jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) Metodyka: badania	Kluczowe wyniki: Boceprewir stosowany u pacjentów zarówno nieleczonych, jak i po uprzednim leczeniu ma silnie antywirusową aktywność Brakuje obecnie danych o stosowaniu u chorych z koinfekcją HIV, niemniej jednak wstępne dane dotyczące interakcji między boceprewirem a lekami przeciwiwirusowymi

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

<opracowano na podstawie abstraktu>	Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1996 r. - czerwiec 2011 r.	kliniczne, abstrakty, postery oraz ustne prezentacje z konferencji	są już dostępne Oporność na bocprewir został oceniona w badaniach jednak potrzeba więcej danych w tym zakresie Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem boceprewiru to anemia i zaburzenie smakowe Wnioski autorów przeglądu: boceprewir jest obiecującym, nowatorskim, działającym bezpośrednio przeciwwirusowym lekiem, który prawdopodobnie zmieni kształt leczenia chorych z infekcją HCV.
Diels 2011 Badanie <u>niewzględnione</u> w analizie wnioskodawcy; dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego	Cel: porównanie pośrednie boceprewiru i telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 2000 r. - grudzień 2010 r.	Populacja: chorzy z HCV (genotyp 1) Interwencja: telaprewir Komparator: boceprewir Punkty końcowe: SVR Metodyka: metaanaliza sieciowa (MTC, Mixed Treatment Comparison) RCT, badań open-label z grupą kontrolną	Włączone badania: 12 publikacji Kluczowe wyniki: Wśród dotychczas nieleczonych pacjentów, iloraz szans (OR) dla telaprewiru (12 tygodni + RGT 24/48 tyg. PR) i boceprewiru (24 tygodnie + RGT 28/48 tygodni PR) vs PR wynosił odpowiednio 3,76 [2.78-5.22] i 2,96 [2.23-4.01]. OR dla pośredniego porównania telaprewiru kontra boceprewir był 1,46 [0.89-2.25] (prawdopodobieństwo (OR> 1) = 0,931). U pacjentów wcześniej leczonych, OR dla telaprewiru (12 tygodni + 48 tygodnie PR) i boceprewiru (32 tygodni + RGT 36/48 tygodni PR) w porównaniu do PR wynosił odpowiednio 12,56 [7.30-24.43] i 5,12 [2.90-10.30]. OR dla pośredniego porównania telaprewiru vs boceprewir wyniósł 2,70 [1.02-5.80] (prawdopodobieństwo (OR> 1) = 0,978) dla wszystkich pacjentów, a 3,63 [1.12-8.97] i 1,39 [0.08-6.05] dla odpowiednio pacjentów z nawrotem choroby i z częściową odpowiedzią. Wnioski autorów przeglądu: porównanie pośrednie sugeruje wyższą efektywność telaprewiru zarówno dla pacjentów uprzednio leczonych, jak i nieleczonych w porównaniu do boceprewiru w schemacie uwzględniającym odpowiedź na leczenie (RGT)

Z odnalezionych przeglądów systematycznych wynika, że boceprewir stosowany u pacjentów zarówno nieleczonych, jak i po uprzednim leczeniu, ma silnie antywirusową aktywność – pacjenci leczeni boceprewirem w skojarzeniu z terapią standardową w porównaniu z pacjentami leczonymi samą terapią standardową osiągnęli wyższy SVR. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru zaliczono: anemię, zaburzenia smakowe, interakcje z lekami, wysypki skórne oraz żołądkowo-jelitowe działania niepożądane, ból głowy, zmęczenie, nudności. Pomimo że boceprewir jest nowatorskim i „obiecującym” lekiem, decydenci muszą rozważyć wiele czynników w dalszym rozwijaniu strategii w leczeniu przewlekłego WZW-C, uwzględniając m.in. kwestie leczenia pacjentów z koinfekcją HIV, różnice w skuteczności i bezpieczeństwie innego inhibitora proteazy serynowej – telaprewiru, wysoki koszt boceprewiru, schemat dawkowania, potencjalne interakcje z lekami oraz kwestię oporności na leczenie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził analizę kliniczną na podstawie wyników badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego. W tym celu wnioskodawca określił kryteria włączenia badań klinicznych do analizy, opracował strategię wyszukiwania doniesień naukowych, przeszukał najważniejsze bazy informacji medycznej, odnalazł pełne teksty doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie, wyselekcjonował badania kliniczne w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, a następnie przedstawił wyniki wraz z ich oceną.

W ramach wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej (tj. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji. W

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

strategii wyszukiwania nie ograniczono czułości wyszukiwania do populacji, komparatora, punktu końcowego, metodyki ani daty. Selekcji badań dokonywało co najmniej dwóch analityków. Wnioskodawca zakończył wyszukiwanie dnia 31 maja 2012 r. Dodatkowo przeszukano (23 marca 2011 r.) rejestr badań klinicznych (www.clinicalstudyresults.org, www.clinicaltrials.gov), strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA, strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA), stronę internetową Center for Review and Dissemination (CRD), stronę internetową Clinical Care Options – Hepatitis, strony towarzystw naukowych zajmujących się problematyką gastrologiczną i hepatologiczną (EASL, AASLD, CASL/ACEF, GESA), strony producentów ocenianych opcji terapeutycznych oraz Internet.

Strategia wyszukiwania wnioskodawcy została uznana za wystarczająco czułą. Przedstawione kweryndy nie budzą zastrzeżeń. 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 pacjenci z przewlekłym WZW-C, zakażeni wirusem o genotypie 1, zarówno nieleczeni przeciwwirusowo, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii		Wskazana populacja jest szersza w stosunku do populacji docelowej. Ostatecznie uzgodniony program lekowy zakłada, że kandydaci do terapii trójlekowej z udziałem boceprewiru muszą spełniać dodatkowe (oprócz przewlekłego WZW C wywołanego genotypem 1 HCV) kryteria kwalifikacji, w szczególności: włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz – wyłącznie w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych – genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.
Interwencja	boceprewir w dawce 800 mg 3 razy na dobę w skojarzeniu z terapią podstawową		Brak uwag
Komparatory	terapia podstawowa (pegylowany interferon alfa – 2a lub 2b – z rybawiryną)		Brak uwag
Punkty końcowe	SVR, EOT, RVR, EVR, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, modyfikacja terapii z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane ogółem oraz z podziałem na zdarzenia, ciężkie działania niepożądane	„badania, w których boceprewir stosowano niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (np. w monoterapii, w populacji zakażonej genotypem innym niż 1)”	Brak uwag
Typ badań	RCT z zaślepieniem lub bez zaślepienia		Włączenie RCT daje wysoką wiarygodność przedstawionej analizy. Z uwagi jednak na fakt, że populacja z odnalezionych RCT jest szersza niż populacja docelowa w programie lekowym, zasadny byłby przegląd badań niższej wiarygodności w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w docelowej populacji, tym bardziej, że do dodatkowej analizy włączono jedno badanie obserwacyjne PROVIDE.
Inne kryteria	- publikacja w językach angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim - badania przeprowadzone u ludzi		Brak uwag

Należy zauważyć, że populacja została zdefiniowana szerzej niż populacja docelowa z programu lekowego, co obarcza niepewnością wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa w docelowej populacji, a tym samym efektywności kosztów terapii.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym trzy fazy III z podwójnym zaślepieniem (SPRINT-2 [Poordad 2011, Poordad 2011 (2), CCO SPRINT-2 2010], RESPOND-2 [CCO RESPOND-2 2010, Bacon 2011], P05685 [Merck and co. 2011, Flamm 2011]), a jedno fazy II bez zaślepienia (SPRINT-1 [Kwo 2009, Kwo 2010]) (patrz: Tabela 14). W badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej (pegylowany interferon alfa 2b lub 2a + rybawiryna) z terapią trójlekową (pegylowany interferon alfa 2b lub 2a + rybawiryna + boceprewir) stosowanych u chorych na przewlekłe WZW-C z genotypem 1 wcześniej nieleczonych (SPRINT-1, SPRINT-2) albo wcześniej leczonych (RESPOND-2, P05685). Badania zostały opisane w 9 publikacjach, przy czym dane dotyczące trzech badań pochodzą z publikacji pełnotekstowych, natomiast wyniki badania P05685 dostępne były w postaci doniesienia konferencyjnego oraz pracy stanowiącej podsumowanie wyników badania opublikowanych w materiałach FDA. Wszystkie badania zostały sfinansowane przez wnioskodawcę. Dodatkowo wnioskodawca załączył w aneksie wyniki jednego RCT oceniające skuteczności boceprewiru w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów z koinfekcją HIV – badanie to jednak dostępne jest wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Wnioskodawca przedstawił także w aneksie wyniki obserwacyjnego badania PROVIDE [Vierling 2011], w którym badano skuteczność leku u pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null-responders*). Wnioskodawca poszerzył zatem kryteria włączenia poza RCT, nie postępując przy tym zgodnie z regułami przeglądu systematycznego (kryteria włączenia/wykluczenia, diagram, lista wykluczonych badań z przyczynami, opis wszystkich wyników spełniających kryteria włączenia). Takie postępowanie obarczone jest poważnym ryzykiem licznych błędów, między innymi tendencyjnego wybierania tych badań, których wyniki przemawiały na korzyść leku.

Należy podkreślić, że przeprowadzone zostało jeszcze jedno RCT II fazy - RESPOND-1, jednak zostało ono wykluczone z dalszej analizy przede wszystkim ze względu na „wyniki opublikowane w abstrakcie” [Shiff 2008], które nie pozwalają na „wnioskowanie o skuteczności boceprewiru w dawce rejestracyjnej”. Należy zauważyć, że badanie to zostało także przedstawione w raporcie EMA z dnia 26 maja 2011 r. [EMA 2011].

Wnioskodawca zidentyfikował tylko jedno długookresowe badanie dotyczące bezpieczeństwa (P05063AM1), w którym obserwowano pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych faz I-III dla boceprewiru (lub narlaprewiru), nie przedstawiono jednak wyników z ww. badania. Wnioskodawca nie przedstawił innych badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Uprzednio nieleczeni				
SPRINT-1 Kwo 2009, Kwo 2010 Źródło finansowania: Schering-Plough (Merck)	<ul style="list-style-type: none"> •Wieloośrodkowe badanie z randomizacją bez zaślepienia, •Badanie II fazy, •Badanie trójramienne*, •Po leczeniu pacjenci poddawani 24 tyg. obserwacji, •Testowano hipotezę superiority, 	PR48 1.PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg. 2.następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.	Kryteria włączenia: pacjenci z przewlekłym WZW-C potwierdzonym biopsją w ciągu ostatnich 5 lat, o genotypie 1, nieleczeni przeciwwirusowo , wiek 18-60 lat, minimalne wartości hemoglobiny 130 g/l u mężczyzn i 120 g/l u kobiet; neutrofilii $1,5 \times 10^9/l$; płytek krwi $100 \times 10^9/l$; bilirubina, albumina oraz kreatynina w zakresie normy, Kryteria wykluczenia: Historia choroby: występowanie niewyównanej marskości wątroby, infekcji HIV , transplantacji narządów,	<ul style="list-style-type: none"> •Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych: (płeć, poziom płytek krwi, marskość wątroby, podtyp HCV, poziom glukozy na czczo, wysłociowy poziom wiremii, poziom hemoglobiny, użycie erytropoetyny), •Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) •Szybka odpowiedź wirusologiczna •Nawrót choroby •Przełom wirusologiczny •Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 4, 8, 12, 24, 48 tygodniu okresu leczenia
		PR4/PRB44 1.PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2.PegIFNα2b + RBV + BOC przez 44 tyg. 3.następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.		

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		PR4/PRB24 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 24 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.	choroby wątroby, choroby sercowo-naczyniowej, choroby psychicznej, napadów drgawkowych, hemoglobinopatii, hemofilii, słabo kontrolowanej cukrzycy, choroby autoimmunologicznej <u>Liczebność grup:</u> (kolejność y wg przyjmowanych interwencji): 104, 103, 103	<u>Bezpieczeństwo:</u> •Przerwanie leczenia ogółem •Utrata z okresu obserwacji •Wycofanie zgody na udział w badaniu •Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych •Przerwanie leczenia z powodu ciężkich działań niepożądanych •Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych •Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia (zmęczenie, ból głowy, nudności, anemia, gorączka, dreszcze, zaburzenia smaku, bezsenność, łysienie, biegunka, objawy grypopodobne, bóle stawów, drgawki, wymioty, obniżony apetyt, reakcje w miejscu wstrzyknięcia) •Zdarzenia hematologiczne (neutropenia, poziom neutrofilii, poziom hemoglobiny, transfuzja erytrocytów, użycie erytropoetyny, poziom płytek krwi)
SPRINT-2 Poordad 2011 Poordad 2011 (2) CCO SPRINT 2 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (Merck)	<ul style="list-style-type: none"> •Wieloośrodkowe badanie z randomizacją z podwójnym zaślepieniem, •Badanie III fazy, •Badanie trójramienne, •Po leczeniu 24 tyg. obserwacji •Przerwanie leczenia, jeżeli w 12 tyg. wykrywalna 	PR4B 1. PegINFa2b przez 48 tyg. 2. Następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.	Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 r.ż., przewlekła infekcja HCV o genotypie 1, pacjenci nieleczeni przeciwwirusowo , waga 40–125 kg, HCV RNA $\geq 10\ 000$ IU/ml Kryteria wykluczenia: Inne choroby wątroby lub aktywna choroba nowotworowa, niewyrównana marskość wątroby, niewydolność nerek, koinfekcja HIV/HBV , ciąża i karmienie piersią	<ul style="list-style-type: none"> •Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych (poziom HCV RNA w 4. tyg leczenia, obecność HCV RNA w 4. tyg leczenia, obecność HCV RNA w 8. tyg leczenia, obecność HCV RNA pomiędzy 4. oraz 24. tyg leczenia, genotyp rs12979860 IL-28B, stopień zwłóknienia wątroby) •Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia
		PR4/PRB44 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.		

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	wiremia, • Testowano hipotezę superiority	PR4/PRB24 + PR20 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 24 tyg. 3. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: • okres obserwacji trwający 44 tyg., gdy niewykrywalny HCV RNA pomiędzy 8. a 24. tyg. leczenia, • PegIFN-alfa2b+RBV przez kolejnych 20 tyg., następnie 24-tygodniowy okres obserwacji, gdy HCV RNA wykrywalny pomiędzy 8. a 24. tyg. leczenia.	<u>Liczebność grup:</u> (kolejność y wg przyjmowanych interwencji) 363, 366, 368	(EOT) • Nawrót choroby • Odpowiedź na interferon • Wykrywalność lub spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu • Wykrywalność HCV RNA w surowicy w 8 tygodniu okresu leczenia, pomiędzy 8 a 24 tygodniem okresu leczenia, w 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji <u>Bezpieczeństwo:</u> • Działania niepożądane ogółem • Utrata z okresu obserwacji • Wycofanie zgody na udział w badaniu • Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia (zmęczenie, ból głowy, nudności, anemia, gorączka, dreszcze, zaburzenia smaku, bezsenność • Zdarzenia hematologiczne (poziom neutrofilii, użycie czynników wzrostu granulocytów, poziom hemoglobiny, transfuzja erytrocytów, użycie erytropoetyny) • Ciężkie działania niepożądane • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych • Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych • Zgon • Oporność na boceprewir
Po niepowodzeniu wcześniejszą terapią				
RESPOND-2 CCO RESPOND-2, 2010 Bacon 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (Merck)	• Wieloośrodkowe badanie z randomizacją z zaślepieniem, • Badanie III fazy, trójramienne, • Po leczeniu 24 tyg. obserwacji • Przerwanie leczenia, jeżeli w 12 tyg. wykrywalna wiremia, • Przerwanie leczenia, jeżeli w 12 tyg. wykrywalna	PR48 1. PegIFNa2b + RBV przez 48 tyg. 2. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 18 r.ż., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniejsze leczenie IFN przez okres ≥ 12 tyg. z brakiem odpowiedzi na leczenie (tj. do 12 tyg. spadek wiremii o przynajmniej 2 log ₁₀ , ale z wykrywalnym poziomem HCV RNA w czasie terapii) lub z nawrotem choroby , wyrównana choroba wątroby <u>Kryteria wykluczenia:</u> Koinfekcja HBV, HIV, jakiegokolwiek inne kliniczne powody mogące być przyczyną choroby wątroby, niewyrównana choroba	• Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) z podziałem na rasę w zależności od czynników predykcyjnych (poziom HCV RNA w 4. tyg. leczenia, płeć, wiek, masa ciała, BMI, poziom płytek krwi, stłuszczenie wątroby, marskość wątroby, podtyp HCV, wcześniej stosowany PegIFNa, historia wcześniejszego leczenia, poziom ALT, stosowanie statyn, genotyp rs12979860 IL-28B, stopień zwłóknienia wątroby • Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)
		PR4/PRB44 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.		

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	wiremia, • Testowano hipotezę superiority	PR4/PRB32 + PR12 1. PegIFN α 2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFN α 2b + RBV + BOC przez 32 tyg. 3. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: • okres obserwacji trwający 36 tyg., gdy niewykrywalny HCV RNA w 8. tyg. leczenia, • PegIFN-alfa2b+RBV+PLC przez kolejnych 12 tyg., następnie 24-tygodniowy okres obserwacji, gdy HCV RNA wykrywalny w 8. tyg., ale przy niewykrywalnym w 12. tyg. leczenia	wątroby, niekontrolowana cukrzyca, poważne choroby psychiczne lub nadużywanie substancji aktywnych <u>Liczebność grup:</u> (kolejność y wg przyjmowanych interwencji) 80, 161, 162	• Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) • Nawrót choroby • Przełom wirusologiczny • Odpowiedź na interferon • Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu okresu leczenia • Wykrywalność HCV RNA w surowicy w co dwa tygodnie do 12 tygodnia, oraz w 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48 tygodniu okresu leczenia • Wykrywalność HCV RNA w surowicy <u>Bezpieczeństwo:</u> • Działania niepożądane ogółem • Utrata z okresu obserwacji • Wycofanie zgody na udział w badaniu • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia (anemia, sucha skóra, zaburzenia smaku, wysypka, • Zdarzenia hematologiczne (poziom neutrofilii, użycie czynników wzrostu granulocytów, poziom hemoglobiny, transfuzja erytrocytów, użycie erytropoetyny), • Ciężkie działania niepożądane • Działania niepożądane zagrażające życiu • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych
P05685 Merck and Co. 2011 Flamm 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (Merck)	• Wieloośrodkowe badanie z randomizacją z podwójnym zaślepieniem, • Badanie III fazy, • Badanie dwuramiennie, • Po leczeniu 24 tyg. obserwacji, • Przerwanie leczenia, jeżeli w 12 tyg. wykrywalna wiremia, • Testowano hipotezę superiority	PR48 1. PegIFN α 2a + RBV przez 48 tyg. 2. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek \geq 18 r.ż., WZW-C, genotyp 1 HCV, wcześniej leczeni IFN przez okres \geq12 tyg. z brakiem odpowiedzi na leczenie (tj. do 12 tyg. spadek wiremii o przynajmniej 2 log ₁₀ , ale z wykrywalnym poziomem HCV RNA w czasie terapii) lub z nawrotem choroby , wyrównana choroba wątroby <u>Kryteria wykluczenia:</u> n/a <u>Liczebność grup:</u> (kolejność y wg przyjmowanych interwencji) 67, 134	• Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) • Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) • Wczesna odpowiedź wirusologiczna • Nawrót choroby • Spadek poziomu HCV RNA w surowicy w 4 tygodniu • Wykrywalność HCV RNA w surowicy (w 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, i 42 tygodniu okresu interwencji, w 4, 12 i 24 tygodniu okresu obserwacji) <u>Bezpieczeństwo:</u> • Działania niepożądane ogółem • Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia (anemia, neutropenia, biegunka, zaburzenia smaku, astenia, zmęczenie, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, obniżony apetyt, ból głowy, bezsenność, kaszel, duszności, wysypka, ciężkie działania niepożądane) • Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych • Modyfikacja dawki z powodu działań niepożądanych • Zgon
		PR4/PRB44 1. PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.		

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ANALIZA DODATKOWA				
Pacjenci z koinfekcją HIV				
Mallolas 2012, abstrakt	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowe badanie z randomizacją, Badanie II fazy 	PR48	PegIFNα2b + RBV przez 48 tyg.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową u pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV oraz zakażonych HIV (HIV RNA < 50 kopii/ml). Pacjentów stratyfikowano pod względem występowania marskości wątroby/zwłóknień w wątrobie oraz pod względem wyjściowego poziomu HCV RNA. <u>Kryteria włączenia:</u> n/a <u>Kryteria wykluczenia:</u> n/a <u>Liczebność grup:</u> 100 pacjentów, przydzielono losowo do grup terapeutycznych w stosunku 2:1
		PR4/PRB44	1. PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNα2b + RBV + BOC przez 44 tyg.	

* Badanie SPRINT-1 składało się z dwóch części: część pierwsza była pięcioramienna, a druga dwuramienna. W części pierwszej w dwóch ramionach boceprewir podawano w zupełnie innym schemacie dawkowania (z pominięciem 4-tygodniowej terapii samym pegylowanym interferonem i rybawiryną). W części drugiej dokonano oddzielnego porównania pomiędzy terapią skojarzoną, zawierającą boceprewir dodany do leczenia opartego na PegIFNα2b z podstawową vs. obniżoną dawką rybawiryny. Porównanie to zostało przeprowadzone w oparciu o odrębną randomizację, przy czym nie spełniało kryteriów włączenia wnioskodawcy, gdyż nie posiadało grupy kontrolnej z leczeniem podstawowym. W związku z powyższym, w niniejszej analizie uwzględniono tylko trzy ramiona badania z pierwszej części.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie cztery badania włączone do analizy podstawowej zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, obejmujące pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych genotypem 1 wirusa, u których porównywano różne schematy zawierające boceprewir z podstawową terapią. W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego (dla badań dostępnych w formie pełnotekstowych publikacji) zastosowano skalę Jadad oraz odniesiono się do hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji. Wiarygodność jednej pracy oceniono jako średnią (3 punkty na 5 w skali Jadad, SPRINT-1), natomiast dwóch pozostałych jako dobrą (4 punkty na 5 w skali Jadad, SPRINT-2, RESPOND-2), odnośnie zaś do wytycznych Agencji wszystkie badania zakwalifikowano jako IIA. Punkty w skali Jadad odejmowano za brak podwójnego zaślepienia lub za niepełny opis przyczyn utraty pacjentów z badania. Nie było możliwości oceny wiarygodności badania P05685 i włączonego dodatkowo badania Mallolas 2012 ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.

Wnioskodawca przejrzysto opisał włączone badania, uwzględniając m.in. charakterystykę populacji, schematy dawkowania, odsetek pacjentów przerywających leczenie oraz metodykę – stwierdzono niewielkie rozbieżności między tekstami publikacji a raportem wnioskodawcy. Po przeanalizowaniu raportów wnioskodawcy oraz tekstów publikacji można wyciągnąć następujące wnioski (poniżej).

Kryteria włączenia i wyłączenia

W badaniach SPRINT-1 i SPRINT-2 populację stanowili chorzy uprzednio nieleczeni z powodu WZW-C za pomocą interferonów, natomiast do badań RESPOND-2 i P05685 włączono pacjentów po „niepowodzeniu wcześniejszej terapii” („z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem choroby”). Wnioskodawca nie zdefiniował początkowo terminu „z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie”, pomimo że w obu publikacjach wyjaśniono to pojęcie jako spadek poziomu wirēmii (HCV RNA) o przynajmniej 2 log₁₀ IU/ml do 12 tyg. leczenia, z wykrywalnym HCV RNA w czasie terapii. Oznacza to, że z RCT wykluczano, tzw. *null-responders* (osoby z całkowitym brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii podstawowej), czyli chorych po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej. Początkowo jedynie w raporcie „Analiza Problemu Decyzyjnego” wnioskodawcy pojawiła się wzmianka o badaniu obserwacyjnym PROVIDE, jednoramiennej wieloośrodkowej próbie klinicznej rekrutującej pacjentów, którzy

otrzymywali terapię podstawową (PegIFN α + RBV) w ramach wcześniejszych, randomizowanych badań klinicznych i nie uzyskali odpowiedzi SVR. Dopiero po konsultacjach z wnioskodawcą, w zaktualizowanej analizie klinicznej zamieszczono informację o badaniu PROVIDE. **Należy zatem podkreślić, że brak jest RCT wykazujących przewagę terapii trójlekowej nad terapią dwulekową u osób z całkowitym brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii podstawowej.** Warto też zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich czterech badaniach, tj. SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2 i P05685 wykluczano zakażonych HIV, jedynie na podstawie badania Mallolas 2012 można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie boceprewiru w tej populacji (niewykluczonej z programu lekowego).

Charakterystyka populacji

Liczba pacjentów zakwalifikowanych do badań wahała się od 201 (P05685) do 1097 pacjentów (SPRINT-2). W badaniach określono m.in.: wiek pacjentów, płeć, rasę, BMI, podtyp HCV (1a lub 1b), wyjściowy poziom wirerii, wyjściowy poziom aminotransferazy alaninowej, zwłóknienie wątroby wg skali Metavir oraz rodzaj wcześniejszej terapii. W badaniu P05685 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów, natomiast w badaniu RESPOND-2 pacjenci w grupie kontrolnej cechowali się znamienne niższym wyjściowym poziomem wirerii niż chorzy zrandomizowani do jednej z grup badanych (R4/PRB32+PR12). W dwóch pozostałych pracach (SPRINT-1, SPRINT-2) nie zamieszczono informacji na temat istotności statystycznej różnic w charakterystyce wyjściowej pomiędzy grupami. Podczas randomizacji w badaniach pacjenci byli losowani z uwzględnieniem stratyfikacji wg typu odpowiedzi na poprzednie leczenie i typu HCV 1 (RESPOND-2, P05685), rasy i występowania marskości wątroby (SPRINT-1), poziomu wirerii oraz typu HCV 1 (SPRINT-2). Należy zauważyć, że we wszystkich badaniach odsetek rasy czarnej, która gorzej reaguje na leczenie, wynosił ok. 9-15%, co nie odpowiada polskiej populacji (zasadne wydaje się analizowanie kohorty pacjentów rasy białej). Jedynie w badaniu SPRINT-2 testowano pacjentów, którzy wyrazili zgodę (tj. 62% pacjentów), ze względu na polimorfizm rs 12979860 IL-28B. Wnioskowanie na podstawie takich danych obarczone jest niepewnością z powodu możliwości zaburzenia procesu randomizacji. W żadnym z badań włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera w celu oceny stopnia zwłóknienia wątroby. Wnioskodawca uargumentował jednak, powołując się na badanie Okafor 2004, że wyniki skali Metavir w sposób ścisły korelują z uzyskiwanymi w skali Scheuera, w taki sposób, że u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne.

Schematy leczenia

W ramach terapii podstawowej pacjenci otrzymywali PegIFN α 2b (RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) w dawce 1,5 μ g/kg m.c. na tydzień lub PegIFN α 2a (P05685) w dawce 180 μ g/tydz. oraz rybawiryne w dawkach 600-1400 mg/dobę (RESPOND-2, SPRINT-2), 800-1400 mg/dobę (SPRINT-1) lub w dawce 1000-1200 mg/dobę (P05685). We wszystkich badaniach boceprewir podawano w dawce 800 mg trzy razy na dobę, a czas jego stosowania wahał się od 24 do 44 tygodni, w zależności od ocenianego schematu. W grupach kontrolnych wszystkich badań włączonych do analizy terapię podstawową stosowano przez 48 tygodni (PR48), po czym rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji. Długość okresu leczenia oraz następującej po nim obserwacji w grupach stosujących boceprewir zależała od przyjętych w badaniu schematów terapeutycznych, których szczegółowy opis zamieszczono w tabeli Tabela 14. Tym niemniej, niezależnie od schematu łączny czas trwania leczenia oraz następującej po nim obserwacji wynosił 72 tygodnie. **W żadnym z RCT schemat dawkowania nie jest tożsamy ze schematem dawkowania z ChPL (por. Rysunek 1.), a tym samym przedmiotowego programu lekowego.** Poniższa tabela przedstawia różnice w schematach leczenia zalecanych w ChPL a zastosowanych we włączonych RCT (Tabela 15).

Tabela 15. Porównanie schematu dawkowania boceprewiru, pegylowanego interferonu i rybawiryny wg ChPL oraz RCT

Wcześniejsza terapia	Schematy terapii według ChPL			Schematy zastosowane w RCT			Porównanie schematów według ChPL oraz RCTs	
	Obecność HCV RNA		Czas trwania terapii	Obecność HCV RNA				Czas trwania terapii
	8 tyg.	24 tyg.		8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.		
Pacjenci bez marskości wątroby								

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Wcześniejsza terapia	Schematy terapii według ChPL			Schematy zastosowane w RCT			Porównanie schematów według ChPL oraz RCTs	
	Obecność HCV RNA		Czas trwania terapii	Obecność HCV RNA				Czas trwania terapii
	8 tyg.	24 tyg.		8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.		
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 24 tyg. PRB	NIE*	ND	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 24 tyg. PRB	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV RNA Schemat leczenia: spójny
	TAK	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 32 tyg. PRB + 12 tyg. PR	TAK*	ND	NIE	48 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 24 tyg. PRB + 20 tyg. PR	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV RNA Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze leczenie BOC (o 8 tyg.) i dłuższe stosowanie wyłącznie PR (o 8 tyg.)
				TAK	ND	NIE	48 tygodni (w tym 44 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 44 tyg. PRB	Czas oznaczeń: spójny Schemat leczenia: niespójny, w RCT dłuższe leczenie BOC (o 12 tyg.) i krótsze stosowanie wyłącznie PR (o 12 tyg.)

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Wczesniejsza terapia	Schematy terapii według ChPL			Schematy zastosowane w RCT			Porównanie schematów według ChPL oraz RCTs	
	Obecność HCV RNA		Czas trwania terapii	Obecność HCV RNA				Czas trwania terapii
	8 tyg.	24 tyg.		8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.		
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 32 tyg. PRB + 12 tyg. PR	NIE	NIE	ND	36 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 32 tyg. PRB Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV RNA w 12. tyg. leczenia, w ChPL w 24 tyg. Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze stosowanie PR (o 12 tyg.)	
	TAK	NIE		TAK	NIE	ND	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 32 tyg. PRB + 12 tyg. PR Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV RNA w 12. tyg. leczenia, w ChPL w 24 tyg. Schemat leczenia: spójny	
				TAK	NIE	ND	48 tygodni (w tym 44 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 44 tyg. PRB Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV RNA w 12. tyg. leczenia, w ChPL w 24 tyg. Schemat leczenia: niespójny, w RCT 12 tyg. dłużej terapia trójlekowa	
Pacjenci z marskością wątroby lub leczeni nieskutecznie z całkowitym brakiem odpowiedzi								
Nieleczeni albo po wczesniejszym leczeniu	ND	ND	48 tygodni (w tym 44 tyg. BOC) 4 tyg. PR + 44 tyg.	Nie stosowano oddzielnego schematu leczenia, zaś pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi po uprzednim leczeniu wykluczeni z badania			ND	

* Wynik dla wszystkich oznaczeń przeprowadzonych w okresie od 8. do <24. tyg. (tj.: 8., 10., 12., 16. i 20. tyg. leczenia). ND - nie stanowi osobnego kryterium dla określenia dalszego leczenia; PRB – terapia trójlekowa: PegIFN α , RBV oraz BOC; PR – terapia dwulekowa: PegIFN α oraz RBV.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Wnioskodawca w raporcie „Analiza Problemu Decyzyjnego” wykazał związek pomiędzy SVR, ocenianym we wszystkich włączonych RCT jako pierwszorzędowy punkt końcowy (a będący zastępczym punktem końcowym), a redukcją ryzyka powikłań odległych, mających bezpośredni wpływ na jakość życia lub śmiertelność. Wnioskodawca powołał się na dwie prace ukierunkowane na ocenę zależności pomiędzy SVR a wystąpieniem istotnych dla pacjentów punktów końcowych, czyli powikłań odległych [Singal 2010] oraz ocenę jakości życia [Bernstein 2002]. W pracach wykazano, że w grupie chorych, którzy uzyskali SVR, w porównaniu z grupą bez SVR istotnie statystycznie niższe było ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (RR = 0,21 [0,16; 0,27]), ryzyko wystąpienia niewyrównania czynności wątroby (RR = 0,16 95% CI [0,04; 0,59]) oraz ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 95% CI [0,10; 0,52]). Ponadto pacjenci uzyskujący SVR cechowali się istotnie statystycznie wyższą samooceną pod względem wszystkich ocenianych komponent jakości życia w porównaniu z podgrupą bez SVR.

Utrata pacjentów z badania oraz przerwanie leczenia

Odsetek osób utraconych z badania raportowano jedynie w dwóch pracach (SPRINT-1 oraz P05685) i był on stosunkowo niewielki w porównaniu z ogółem osób przerywających leczenie. W pracy P05685 nie przekraczał on 3%, natomiast w badaniu SPRINT-1, przeprowadzonym w reżimie otwartej próby, był on nieco wyższy i w zależności od schematu wahał się od 2% do 12%.

Liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie była wysoka we wszystkich badaniach, przy czym w każdej z prac najwięcej pacjentów przerywało leczenie w grupie kontrolnej, nieotrzymującej boceprewiru. W badaniach po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (RESPOND-2, P05685) odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wynosił około 70%, podczas gdy u pacjentów leczonych boceprewirem wartość ta znajdowała się w zakresie od 32% do 41%. W badaniach rekrutujących pacjentów nowo zdiagnozowanych (SPRINT-1, SPRINT-2) odsetek osób przedwcześnie przerywających leczenie w grupie kontrolnej wahał się od 50% do 55% i również był wyższy niż w grupach boceprewiru (26% do 40%). Dodatkowo w badaniu P05685 większość pacjentów z grupy kontrolnej (57%) przerwała swój udział w fazie follow-up, podczas gdy w grupie badanej ich odsetek wynosił zaledwie 8%.

Uznano także, iż wysoka liczba pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie nie stanowiła czynnika mogącego w sposób istotny zakłócić uzyskiwane wyniki, gdyż znacząca większość pacjentów przerywała leczenie z obiektywnych powodów, takich jak niepowodzenie terapeutyczne oraz wystąpienie działań niepożądanych, których kryteria były ujednolicone we wszystkich grupach. Dodatkowo większość pacjentów po przerwaniu leczenia nadal była obserwowana w ramach badania, zatem ryzyko błędu systematycznego związane z niekompletnością obserwacji należy ocenić jako niewielkie.

Metodyka

W badaniach SPRINT-1, SPRINT-2 i RESPOND-2 zastosowano prawidłową metodę randomizacji (kody randomizacyjne generowane komputerowo lub przy wykorzystaniu automatycznego systemu głosowego), z ukryciem kodu randomizacji. W badaniu P05685 nie opisano metody randomizacji. Wszystkie badania III fazy (a zatem oprócz badania SPRINT-1) były podwójnie zaślepiene. W dodatkowo włączonym badaniu Mallolas 2012, które opublikowane jest w postaci abstraktu, brak jest informacji odnośnie do metodyki badania.

Wnioskodawca odnotował, że „we wszystkich badaniach (P05685, RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) analizę skuteczności i bezpieczeństwa zaprojektowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Stwierdzono jedynie pojedyncze przypadki osób, które nie otrzymały leczenia po randomizacji (1 pacjent w badaniu SPRINT-2 oraz 2 pacjentów w badaniu RESPOND-2), w związku z czym można uznać, iż analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie, a ryzyko błędu systematycznego jest niewielkie.” Należy zauważyć, że w badaniu P05685 nie opisano populacji, którą uwzględniono w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, zaznaczono, że w pierwszorzędnym punkcie końcowym zastosowano mITT. Z kolei w badaniach RESPOND-2 oraz SPRINT-2 zaznaczono, że porównania terapii trójlekowej z dwulekową przedstawiono w mITT zdefiniowanej powyżej, zaś porównania między różnymi schematami terapii trójlekowej w zmodyfikowanej populacji ITT, uwzględniającej pacjentów, którzy przeszli przez okres wprowadzający i otrzymali przynajmniej jedną dawkę placebo lub boceprewiru. Ponadto w badaniu SPRINT-2 odsetki odpowiedzi były określone oddzielnie *per protocol* dla czarnej i nie czarnej kohorty.

We wszystkich czterech badaniach testowana była hipoteza *superiority* odnośnie do schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym.

Wiarygodność zewnętrzna

Badania przeprowadzono w wielu ośrodkach na świecie. Ok. 15% pacjentów w badaniach było rasy czarnej, co stanowi znacznie wyższy odsetek tej rasy niż w Polsce. Tylko w badaniu SPRINT-2 przedstawiono wyniki odrębnie dla obu kohort – czarnej i nie czarnej. Schematy dawkowania leków z badań nie były identyczne jak w ChPL oraz tym samym w programie lekowym. Istotne byłoby zatem przeanalizowanie badań II fazy w celu ekstrapolacji uzyskanych wyników w badaniach na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej stosowanej według danych rejestracyjnych w praktyce klinicznej (może to w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy ekonomicznej). Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ze względu na polimorfizm rs 12979860 IL 28 dla populacji wcześniej nieleczonych możliwa była jedynie post hoc – charakteryzuje się ona niższą wiarygodnością. W żadnym z badań włączonych do analizy nie stosowano skali Scheuera w celu oceny stopnia zwłóknienia wątroby. Wnioskodawca uargumentował jednak, że wyniki skali Metavir w sposób ścisły korelują z uzyskiwanymi w skali Scheuera, w taki sposób, że u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne. W ramach badania PROVIDE przeprowadzono oddzielną analizę skuteczności na subpopulacji pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej

terapii podstawowej (*null-responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirami HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12 tyg. leczenia. Pomimo że populacja w dostępnych RCT jest szersza niż populacja docelowa w proponowanym programie, wnioskodawca przedstawił (po zwróceniu uwagi przez Agencję) możliwie wiarygodne oszacowania na podstawie badań post-hoc. **Reasumując, na podstawie RCT odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie dokładnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacji identycznej ze zdefiniowaną w projekcie opisanego programu lekowego.**

Ograniczenia analizy klinicznej przedstawione przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia odnośnie do badań włączonych do przeglądu systematycznego, które w większości zostały ocenione przez Analityków Agencji jako poprawne (patrz: *komentarz AOTM*):

- „Z powodu ograniczonych informacji o wpływie leczenia na klinicznie istotne punkty końcowe, wnioskowanie odnoszące się do skuteczności terapii w analizie klinicznej w przeważającej części opiera się na zastępczych punktach końcowych. Wykazano jednak, iż uzyskanie głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (SVR) jest skorelowane z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, w tym niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonu z przyczyn wątrobowych. Dodatkowo pacjenci z SVR raportowali wyższą jakość życia niż osoby bez odpowiedzi. Ponadto należy uznać, iż oceniane punkty końcowe są istotne z punktu widzenia klinicznego, gdyż odzwierciedlają one bezpośrednio aktywność wirusa w organizmie oraz według wytycznych praktyki lekarskiej, służą do oceny efektów terapeutycznych”.

- „Ograniczenie wiarygodności niektórych wyników stanowił brak podwójnego zaślepienia w jednym z badań włączonych do analizy, jednak ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie oceniano głównie parametry lub zdarzenia w większości niezależne od pacjenta, wydaje się, iż zastosowanie metody podwójnego zaślepienia nie miało większego wpływu na uzyskane wyniki”.

- „Kryteria kontynuacji oraz przerywania leczenia różnią się nieznacznie pomiędzy schematami zastosowanymi w badaniach włączonych do niniejszej analizy a schematami zgodnymi ze wskazaniami rejestracyjnymi. W związku z powyższym istnieje konieczność ekstrapolacji uzyskanych wyników na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej, stosowanej według danych rejestracyjnych w praktyce klinicznej”. *Komentarz AOTM: Nie przedstawiono ekstrapolacji wyników zgodnie ze schematem z ChPL.*

- „Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym w ramach terapii podstawowej stosowano PegIFN α 2a. Badanie to zostało opublikowane w formie uniemożliwiającej prawidłową ocenę wiarygodności według skali Jadad, dlatego też wnioskowanie na podstawie wyników porównujących skuteczność boceprewiru w podgrupach w zależności od rodzaju terapii interferonowej należy traktować z należytą ostrożnością”. *Komentarz AOTM: Wnioskodawca w raportach „Analiza Problemu Decyzyjnego” na str. 47, oraz „Analiza Kliniczna”, str.35 mylnie opisał w tabelach rodzaj pegylowanego interferonu alfa w badaniach.*

Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił syntezę wyników w formie jakościowej i ilościowej. Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była przejrzysta, wyniki badań przedstawiono w tabelach wraz z podsumowaniem. Synteza ilościowa została wykonana poprawnie, uwzględniono prawidłowo zagadnienie heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej. Wnioskodawca przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzał ocenę heterogeniczności badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Wyboru modelu stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku testu heterogeniczności badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (metoda fixed effect model) Mantel-Haenszel. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego DerSimonian-Laird (metoda random effect model). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 . W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań włączonych do metaanalizy, w celu wyjaśnienia jej przyczyn przeprowadzono dodatkowo analizę w predefiniowanych podgrupach. Badania stratyfikowano do poszczególnych podgrup ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) oraz wcześniejsze leczenie przeciw WZW-C (lub jego brak). Różnice w wielkości uzyskiwanego efektu pomiędzy podgrupami oceniano przy użyciu testu interferencji zaproponowanego przez Borensteina.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności boceprewiru z czterech włączonych RCT, zarówno dla pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Przedstawiono także wyniki metaanalizy dla jednego ze schematów dawkowania. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej na podstawie analizy post-hoc, a zatem charakteryzujące się niższą wiarygodnością. Omówiono także krótko wyniki skuteczności stosowania boceprewiru u chorych uprzednio nieleczonych z koinfekcją HIV, opierając się na RCT opublikowanym w postaci abstraktu z konferencji (co uniemożliwia weryfikację).

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich porównaniach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. W przypadku obniżenia oceny w skali GRADE każdorazowo podawano przyczyny.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

3.3.2.1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad terapią podstawową w odniesieniu do wystąpienia głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, jakim jest SVR (Tabela 16).

Wyniki badań dotyczących populacji uprzednio nieleczonych interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a prawdopodobieństwem uzyskania SVR, które wynosiło 56% w grupie leczonej przez 24 tyg. boceprewirem oraz ok. 70% (od 66% do 75%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44 tygodni. SVR powyżej 60% uzyskano również w przypadku schematu zakładającego obowiązkowe stosowanie BOC przez 24 tyg. oraz opcjonalną (uzależnioną od wiremii w 8. tygodniu) kontynuację terapii podstawowej przez kolejne 20 tyg. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać SVR u 59% (w przypadku stosowania 32 tyg BOC) do 66% (w przypadku stosowania 44 tyg. BOC) pacjentów.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 (terapia 2-lekowa przez 48 tygodni)

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/ PRB24	58/103 (56)	39/104 (38)	1,50 [1,11; 2,03]	6 [4; 19]	W	SPRINT-1**
PR4/PRB24 + PR20	233/368 (63)	137/363 (38)	1,68 [1,44; 1,96]	4 [4; 6]	W	SPRINT-2
PR4/PRB44	77/103(75)	39/104 (38)	1,99 [1,52; 2,62]	3 [3; 5]	W	SPRINT-1**
	242/366 (66)	137/363 (38)	1,75 [1,51; 2,04]	4 [3; 5]		SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	95/162 (59)	17/80 (21)	2,76 [1,78; 4,29]	3 [3, 4]	W	RESPOND-2
PR4/PRB44	107/161 (66)	17/80 (21)	3,13 [2,02; 4,84]	3 [2; 3]	W	RESPOND-2
	86/134 (64)	14/67(21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 4]		P05685

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski ** Nie przedstawiono wyników ramion PRB28 i PRB48, ponieważ nie zawierały one 4-tyg. okresu wprowadzającego, podczas którego pacjentom podawano pegylowany interferon alfa z rybawiryną.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Wnioskodawca przedstawił metaanalizę czterech badań, która wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 2,26 [1,70; 3,00]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność badań, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie do wcześniejszej terapii interferonami. Wydaje się natomiast, że różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność.

W populacji nieleczonej uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 2-krotnego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania SVR (RB = 1,81 [1,58; 2,06]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten był ponad 3-krotny (RB = 3,10 [2,24; 4,29]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z SVR) w podgrupie nieleczonej uprzednio interferonami niż w podgrupie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (38% vs 21%). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była zbliżona w obu subpopulacjach (68% vs 65%).

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFN α , o czym świadczy wartość $p = 0,177$, uzyskana w teście statystycznym dla interakcji między podgrupami. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie kontrolnej stosującej PegIFN α 2b był wyższy niż w grupie kontrolnej stosującej PegIFN α 2a, ale wynika to z faktu, że w podgrupie PegIFN α 2b większość stanowili pacjenci nieleczeni interferonami, podczas gdy podgrupa PegIFN α 2a złożona była wyłącznie z pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Tabela 17. Wyniki metaanalizy w warstwach dla porównania schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną odnośnie SVR

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72tyg} [95% CI]	TH [*]	p dla interakcji
		BOC	PR48				
Wcześniej nieleczeni	2	319/469 (68)	176/467 (38)	1,81 [1,58; 2,06]	4 [3; 5]	$I^2 = 0\%$ **	0,003
Wcześniej leczeni	2	193/295 (65)	31/147 (21)	3,10 [2,24; 4,29]	3 [2; 3]	$I^2 = 0\%$ **	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFN α 2b	3	426/630 (68)	193/547 (35)	2,09 [1,58; 2,76]	3 [3; 4]	$I^2 = 69\%$	0,177
PegIFN α 2a	1	86/134 (64)	14/67 (21)	3,07 [1,90; 4,98]		–	

* Test heterogeniczności ** Wartość $p > 0,1$ w teście Cochran Q dla heterogeniczności *** Wartość $p < 0,1$ w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

3.3.2.2. Odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT)

We wszystkich badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów zawierających boceprewir nad schematem PR48 w odniesieniu do wystąpienia EOT (Tabela 18).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczonej wykazały, iż prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupach otrzymujących boceprewir wahało się w granicach od 71% do 79%. Porównywalne efekty terapeutyczne uzyskano również w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami, w której dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego pozwalało uzyskać EOT u 70% do 77% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu.

Tabela 18. Prawdopodobieństwo wystąpienia EOT dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 (terapia 2-lekowa przez 48 tygodni)

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/ PRB24	79/103 (77)	53/104 (51)	1,51 [1,21, 1,87]	4 [3, 8]	W	SPRINT-1**
PR4/PRB24 + PR20	261/368 (71)	191/363 (53)	1,35 [1,20; 1,52]	6 [4; 9]	W	SPRINT-2
PR4/PRB44	81/103 (79)	53/104 (51)	1,54 [1,25, 1,91]	4 [3; 7]	W	SPRINT-1**
	277/366 (76)	191/363 (53)	1,44 [1,28; 1,61]	5 [4; 7]		SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	114/162 (70)	25/80 (31)	2,25 [1,60; 3,16]	3 [2; 4]	W	RESPOND-2
PR4/PRB44	99/134 (74)	28/67 (42)	1,77 [1,31; 2,39]	4 [3; 6]	W	P05685
	124/161 (77)	25/80 (31)	2,46 [1,76; 3,45]	3 [2; 3]		RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski. ** Nie przedstawiono wyników ramion PRB28 i PRB48, ponieważ nie zawierały one 4-tyg. okresu wprowadzającego, podczas którego pacjentom podawano pegylowany interferon alfa z rybawiryną.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Wnioskodawca przedstawił metaanalizę czterech badań, która wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania EOT w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RB = 1,69 [1,38; 2,09]). Stwierdzono znaczną heterogeniczność badań, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami. Różnice pomiędzy badaniami pod względem rodzaju interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego najprawdopodobniej w niewielkim stopniu odpowiadają za zaobserwowaną heterogeniczność (Wykres 2 w AEK wnioskodawcy).

W populacji nieleczony uprzednio z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niespełna 50-procentowego wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania EOT (RB = 1,46 [1,32; 1,61]), podczas gdy w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wzrost ten przekraczał 100% (RB = 2,07 [1,49; 2,87]). Różnica w wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy podgrupami była istotna statystycznie i wynikała z wyższej bezwzględnej skuteczności terapii podstawowej (mierzonej odsetkiem pacjentów z EOT) u pacjentów nieleczonych uprzednio interferonami niż u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (52% vs 36%). Jednocześnie bezwzględna skuteczność schematu zawierającego boceprewir była niemal identyczna w obu subpopulacjach i wynosiła około 76%.

Wykazano, że efekty terapeutyczne związane z dodaniem boceprewiru do terapii podstawowej są niezależne od rodzaju zastosowanego PegIFN α , o czym świadczy wartość $p = 0,821$, uzyskana w teście dla interakcji między podgrupami (Tabela 10 w AEK wnioskodawcy).

3.3.2.3. Nawrót choroby

Większość schematów zawierających boceprewir przyczyniała się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka nawrotu choroby w porównaniu z terapią podstawową (Tabela 19).

Wyniki badań dotyczących populacji nieleczony uprzednio interferonami sugerują zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Ryzyko to wynosiło około 24% w grupie leczonej boceprewirem przez okres 24 tyg. oraz do 3% dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44 tyg. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami nawrót choroby występował u 12% do 15% pacjentów, w zależności od rodzaju schematu.

Tabela 19. Ryzyko nawrotu choroby dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 (terapia 2-lekowa przez 48 tygodni)

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/ PRB24	18/75 (24)	12/50 (24)	1,00 [0,53; 1,89]	-	Ś	SPRINT-1**
PR4/PRB24 + PR20	24/257 (9)	39/176 (22)	0,42 [0,26; 0,67]	8 [6; 18]	W	SPRINT-2
PR4/PRB44	2/67 (3)	12/50 (24)	0,12 [0,03, 0,53]	5 [3; 12]	W	SPRINT-1**
	24/265 (9)	39/176 (22)	0,41 [0,26, 0,65]	8 [5; 17]		SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	17/111 (15)	8/25 (32)	0,48 [0,23; 0,98]	-	W	RESPOND-2
PR4/PRB44	11/95 (12)	7/21 (33)	0,35 [0,15, 0,79]	5 [3; 170]	W	P05685
	14/121 (12)	8/25 (32)	0,36 [0,17, 0,77]	5 [3; 79]		RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski. ** Nie przedstawiono wyników ramion PRB28 i PRB48, ponieważ nie zawierały one 4-tygodniowego okresu wprowadzającego, podczas którego pacjentom podawano pegylowany interferon alfa z rybawiryną.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę czterech badań (wykres 2 w AEK wnioskodawcy), która wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,35 [0,24; 0,49]). Nie stwierdzono heterogeniczności badań.

Analiza w podgrupach wykazała, że uzyskane różnice pomiędzy grupami są stabilne, niezależnie od rodzaju interferonu stosowanego w ramach terapii podstawowej (p dla interakcji 1,000), jak również od wcześniejszego niepowodzenia leczenia interferonami (p dla interakcji 0,938). We wszystkich podgrupach dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniało się do niemal 3-krotnej redukcji ryzyka nawrotu choroby (Tabela 12 w AEK wnioskodawcy).

3.3.2.4. Przełom wirusologiczny

Dane dotyczące przełomu wirusologicznego raportowano w dwóch RCT, przy czym w obu pracach przyjęto odmienną definicję punktu końcowego. W badaniu SPRINT-1 przełom wirusologiczny zdefiniowano jako trwałą wzrost HCV RNA ponad wartość minimalną (nadir) o co najmniej 2 log₁₀ oraz powyżej wartości bezwzględnej 50 000 IU/ml. W badaniu RESPOND-2 przełom wirusologiczny (wzrost HCV RNA o ponad 1000 IU/ml po wcześniejszym zaniku wirerii) raportowano łącznie z niekompletną odpowiedzią wirusologiczną (wzrost wirerii o > 1 log₁₀ IU ponad nadir przy bezwzględnym poziomie HCV RNA > 1000 IU).

W subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami ryzyko przełomu wirusologicznego wynosiło ok.4-5%. W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami przełom wirusologiczny występował u 4% do 6% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu. W żadnym z dwóch ocenianych schematów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie parametrów względnych, natomiast w przypadku parametrów bezwzględnych obserwowano przewagę terapii podstawowej nad schematem PR4/PRB32+PR12 (NNH = 23 [11; 5092]) oraz PR4/PRB44 (NNH = 20 [10; 280]). Należy jednak podkreślić, iż w związku z niewielką liczbą zaobserwowanych zdarzeń uzyskane wyniki cechowały się niską precyzją, co obniża ich wiarygodność (Tabela 20).

Tabela 20. Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 (terapia 2-lekowa przez 48 tygodni)

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE*	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/ PRB24	4/103 (4)	0/104 (0)	9,09 [0,50;166,66]	-	Ś	SPRINT-1**
PR4/PRB44	5/103 (5)	0/104 (0)	11,11 [0,62;198,3]	20 [10; 280]	Ś	SPRINT-1**
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	9/162 (6)	1/80 (1)	4,44 [0,57; 34,47]	23 [11; 5092]	Ś	RESPOND-2
PR4/PRB44	7/161 (4)	1/80 (1)	3,48 [0,44, 27,79]	-	S	RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski. ** Nie przedstawiono wyników ramion PRB28 i PRB48, ponieważ nie zawierały one 4-tyg. okresu wprowadzającego, podczas którego pacjentom podawano pegylowany interferon alfa z rybawiryną.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 2 badań wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 5,55 [1,09; 28,36]; NNH = 25 [14; 105]) (Wykres 4 w AEK wnioskodawcy). Nie stwierdzono heterogeniczności badań. Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami była nieistotna statystycznie, o czym świadczy wartość p dla interakcji wynosząca 0,522 (Tabela 14 w AEK wnioskodawcy).

3.3.3. Analiza dodatkowa dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej

3.3.3.1. Analiza ze względu na polimorfizm IL-28B rs12979860 – pacjenci nieleczeni

Szczegółowa analiza prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w podgrupach pacjentów w zależności od genotypu IL 28-B rs12979860 na podstawie badania SPRINT-2 wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści - podgrupę tę charakteryzuje wysokie prawdopodobieństwo SVR w wyniku leczenia terapią standardową.

Tabela 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72tyg} [95% CI]	GRADE*
	BOC	PR48			
Genotyp TT					
PR4/PRB24+PR20	23/42 (55)	10/37 (27)	2,03 [1,12;3,68]	4 [3; 15]	Ś
PR4/PRB44	26/44 (59)	10/37 (27)	2,19 [1,22;3,92]	4 [2; 9]	Ś
Genotyp CT					
PR4/PRB24+PR20	67/103 (65)	33/116 (28)	2,29 [1,66;3,15]	4 [3; 5]	Ś
PR4/PRB44	82/115 (71)	33/116 (28)	2,51 [1,84;3,42]	3 [2; 4]	Ś

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72tyg} [95% CI]	GRADE*
	BOC	PR48			
Genotyp CC					
PR4/PRB24+PR20	63/77 (82)	50/64 (78)	1,05 [0,89;1,24]	-	Ś
PR4/PRB44	44/55 (80)	50/64 (78)	1,02 [0,85;1,23]	-	Ś

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

3.3.3.2. Analiza ze względu na stopień zwłóknienia – pacjenci nieleczeni

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali Metavir przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2. U pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi, przy czym może to wynikać ze stosunkowo małej liczebności podgrupy pacjentów w tym stadium zaawansowania (Tabela 22).

Opisane powyżej wyniki są zbieżne z analizą stratyfikacyjną uzyskaną w pełnej populacji badania SPRINT-2, obejmującej również pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na badanie farmakogenomiczne. Boceprewir zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania SVR jedynie u osób ze zwłóknieniem w stopniu 1-2 w skali Metavir (67% zarówno w przypadku schematu PR4/PRB24+PR20, jak i PR4/PRB44 i 38% w przypadku PR48; p dla porównania obu schematów leczenia trójlekowego z PR48 <0,001).

Tabela 22. Prawdopodobieństwo SVR dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali Metavir

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72tyg} [95% CI]	GRADE*
	BOC	PR48			
F0/1/2					
PR4/PRB24+PR20	140/192(73)	82/182 (45)	1,62 [1,35;1,94]	4 [3; 6]	Ś
PR4/PRB44	139/191(73)	82/182 (45)	1,62 [1,35;1,94]	4 [3; 6]	Ś
F3/4					
PR4/PRB24+PR20	7/19 (37)	7/15 (47)	0,79 [0,35;1,76]	-	N
PR4/PRB44	11/20 (55)	7/15 (47)	1,18 [0,60;2,30]	-	N

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

3.3.3.3. Analiza ze względu na polimorfizm IL-28B oraz stopień zwłóknienia – pacjenci nieleczeni

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali Metavir oraz ze względu na genotyp IL 28B rs12979860 przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wskazuje na brak możliwości wiarygodnego wnioskowania ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. Szczególnie dużym ryzykiem (ze względu na małą liczebność próby) obarczone jest wnioskowanie odnośnie populacji pacjentów z genotypem TT w zaawansowanych stadiach zwłóknienia (stopień 3/4 w skali Metavir).

Tabela 23. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali Metavir oraz o różnych genotypach IL28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)		Liczebność n/N (%)	
	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4	F0/1/2	F3/4
	Genotyp CC		Genotyp CT		Genotyp TT	
PR48	43/56 (77)	5/6 (83)	31/103 (30)	1/8 (12)	8/35 (23)	1/1 (100)
PR4/PRB24+PR20	61/71 (86)	1/4 (25)	59/89 (66)	5/10 (50)	20/32 (62)	1/5 (20)
PR4/PRB44	38/49 (78)	5/5 (100)	79/104 (76)	2/9 (22)	22/38 (58)	4/6 (67)

3.3.3.4. Analiza ze względu na zwłóknienie – pacjenci wcześniej leczeni

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali Metavir przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2.

Analogiczne rezultaty uzyskano u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]). W przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był nieistotny statystycznie.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali Metavir

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{572tyg} [95% CI]	GRADE*
	BOC	PR48			
F0/1/2					
PR4/PRB32+PR12	77/117 (66)	14/61(23)	2,87 [1,78; 4,62]	3 [2; 4]	Ś
PR4/PRB44	81/119 (68)	14/61(23)	2,97 [1,84; 4,77]	3 [2; 4]	Ś
F3/4					
PR4/PRB32+PR12	14/32 (44)	2/15 (13)	3,28 [0,85; 12,64]	-	N
PR4/PRB44	21/31 (68)	2/15 (13)	5,08 [1,37; 18,88]	2 [2; 4]	Ś

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

3.3.3.5. Pacjenci uprzednio nieleczeni z HCV oraz koinfekcją HIV

Wstępna analiza wyników została przeprowadzona po zakończeniu leczenia w 48 tygodniu. Analiza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po zakończeniu leczenia (EOT) wykazała, iż dodanie boceprewiru do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia EOT (RB = 2,17 [1,25; 3,78]). Dodatkowo analizowano przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, które wystąpiło u 20% chorych w grupie badanej oraz u 9% pacjentów z grupy kontrolnej. Z kolei niepowodzenie leczenia HCV stwierdzono u 53% pacjentów z grupy kontrolnej i tylko u 9% z grupy otrzymującej boceprewir.

Tabela 25. Wyniki wstępnej analizy po zakończeniu leczenia (EOT)

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72tyg} [95% CI]
	PR4/PRB44	PR48		
EOT	39/61 (63,9)	10/34 (29,4)	2,17 [1,25; 3,78]	3 [2; 7]
Przerwanie AE	20%	9%	bd	bd
Niepowodzenie terapeutyczne	9%	53%	bd	bd

3.3.3.6. Skuteczność boceprewiru u pacjentów po całkowitej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na interferonach (null-responders)

Po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego, SVR stwierdzono u 38% pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej. W tej samej subpopulacji odsetek EOT wynosił 47%, natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności BOC u pacjentów po całkowitym niepowodzeniu terapii podstawowej

Schemat leczenia	Liczebność (N)	Liczba zdarzeń (n)	Odsetek zdarzeń (%)
EOT	43	20	47
SVR	42	16	38
Nawrót	3	19	16

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru, które mogą być ciężkie, można zaliczyć: niedokrwistość, neutropenię, zmniejszony apetyt, niepokój, depresję, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, zmęczenie oraz gorączkę; często (>1% i <10%) występujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie, to: zapalenie oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, leukopenia, małopłytkowość, odwodnienie, hiperglikemia, hipoestazja, parestezje, omdlenie, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, ból pleców, ból kończyn, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie.

Poniżej zaprezentowano najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań włączonych do przeglądu oraz wykonanych metaanaliz wraz z komentarzem. Należy zauważyć, że w raporcie wnioskodawcy mylone są pojęcia „działanie niepożądane” (z badań obserwacyjnych, po rejestracji, o ustalonym związku z podawanym lekiem) i „zdarzenie niepożądane” (z badań klinicznych).

3.3.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (

Tabela 27).

Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%). Uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami (

Tabela 27).

Tabela 27. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/PRB24+PR20	365/368 (99)	356/363 (98)	1,01 [0,99; 1,03]	-	W	SPRINT-2
PR4/PRB44	364/366 (99)	356/363 (98)	1,01[0,998,1,03]	-	W	SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32+PR12	160/162 (99)	77/80 (96)	1,03 [0,98; 1,08]	-	W	RESPOND-2
PR4/PRB44	134/134 (100)	67/67 (100)	1,00 [0,98; 1,03]	-	W	P05685
	161/161 (100)	77/80 (96)	1,04 [0,99, 1,09]	-	W	RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 3 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,02 [1,003; 1,03]), przy czym różnica pomiędzy grupami jest niewielka i może być klinicznie nieistotna, o czym świadczą również wysokie wartości parametru bezwzględnego (NNH_{72 tyg.} = 61 [33; 481]) (Wykres 5 w AEK wnioskodawcy). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Analiza w warstwach nie wykazała zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami a rodzajem stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,272), jak również wcześniejszym stosowaniem terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,581) (Tabela 21 w AEK wnioskodawcy).

3.3.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W jednym z badań dla schematu PR4/PRB44 stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej boceprewirem. W pozostałych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a grupami kontrolnymi.

W populacji nieleczony uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% dla terapii podstawowej.

Tabela 28. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/PRB24+PR20	42/368 (12)	31/363 (9)	1,34 [0,86; 2,08]	-	Ś	SPRINT-2

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
PR4/PRB44	45/366 (12)	31/363 (9)	1,44 [0,93, 2,22]	-	Ś	SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32+PR12	16/162 (10)	4/80 (5)	1,98 [0,68; 5,72]	-	Ś	RESPOND-2
PR4/PRB44	18/134 (13)	7/67 (10)	1,29 [0,56; 2,93]	-	Ś	P05685
	23/161 (14)	4/80 (5)	2,86 [1,02, 7,98]	10 [6; 48]	Ś	RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza 3 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,57 [1,10; 2,25]; NNH_{72 tyg.} = 21 [12; 85]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań (Wykres 6 w AEK wnioskodawcy).

Uzyskane wyniki były spójne pomiędzy podgrupami. Nie zależały ani od rodzaju stosowanego interferonu w ramach terapii podstawowej (wartość p dla interakcji 0,596), ani od wcześniejszego stosowania terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,516) (Tabela 23 w AEK wnioskodawcy).

3.3.4.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem terapii podstawowej.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była istotna statystycznie, natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik jest niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]).

Tabela 29. Ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczonej						
PR4/PRB24	15/103 (15)	8/104 (8)	1,89 [0,84; 4,27]	-	Ś	SPRINT-1**
PR4/PRB24 + PR20	45/368 (12)	57/363 (16)	0,78 [0,54; 1,12]	-	Ś	SPRINT-2
PR4/PRB44	9/103 (9)	8/104 (8)	1,14 [0,46; 2,83]	-	Ś	SPRINT-1**
	60/366 (16)	57/363 (16)	1,04 [0,75; 1,46]	-		SPRINT-2

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{572 tyg.} [95% CI]	GRADE*	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	13/162 (8)	2/80 (3)	3,21 [0,74; 13,88]	18 [9; 830]	Ś	RESPOND-2
PR4/PRB44	23/134 (17)	3/67 (4)	3,83 [1,19; 12,31]	7 [4; 21]	W	P05685
	20/161 (12)	2/80 (3)	4,97 [1,19; 20,73]	10 [6; 26]		RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Skumulowane wyniki 4 badań dla schematu PR4/PRB44 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,80 [0,85; 3,81]), jednakże stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami, której przyczyną mogą być różnice w populacji odnośnie wcześniejszej terapii interferonami (wartość p dla interakcji 0,004), podczas gdy rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego wydaje się mieć mniejszy wpływ na obserwowaną różnorodność (wartość p dla interakcji 0,151) (Wykres 7 w AEK wnioskodawcy).

W subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu WZW-C dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane było z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, podczas gdy wśród pacjentów nieleczonych dotychczas interferonami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy boceprewirem a grupą kontrolną. Różnica w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią była istotna statystycznie (p dla interakcji 0,004) i wynikała z faktu, że odsetek pacjentów przerywających terapię podstawową z powodu zdarzeń niepożądanych w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii był niższy niż w subpopulacji dotychczas leczonej z powodu WZW-C (3% vs 14%) (Tabela 25 w AEK wnioskodawcy).

Analiza w warstwach ze względu na rodzaj stosowanego interferonu wykazała, iż boceprewir zwiększał ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w połączeniu z PegIFN α 2a. Stwierdzona heterogeniczność w metaanalizie obejmującej 3 badania dla PegIFN α 2b + RBV wynika z różnic pomiędzy populacjami włączonych badań odnośnie wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, gdyż w dwóch badaniach uczestniczyli pacjenci nieleczeni interferonami, natomiast w jednym chorzy po niepowodzeniu tej terapii (Tabela 25 w AEK wnioskodawcy).

3.3.4.4. Modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki terapii z powodu wystąpienia zdarzeń był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej (Tabela 30).

W subpopulacji obejmującej chorych dotychczas nieleczonych interferonami modyfikacja dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych konieczna była u 35% do 64% osób stosujących schemat z boceprewirem oraz u mniej niż 30% chorych (od 26% do 29%) otrzymujących terapię podstawową.

W subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób, którym zmodyfikowano dawkę leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był najniższy dla schematu PR4/PRB32+PR12 i wynosił 29%, podczas gdy w przypadku schematu zakładającego dłuższe podawanie boceprewiru odsetek ten, w zależności od badania, wahał się od 33% do 43%. W porównaniu z terapią podstawową, oba schematy zawierające boceprewir związane były z istotnie statystycznie częstszą koniecznością zmiany dawki z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 30. Ryzyko modyfikacji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych dla schematów zawierających boceprewir w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/ PRB24	57/103 (55)	30/104 (29)	1,92 [1,35; 2,72]	3 [2; 7]	W	SPRINT-1**
PR4/PRB24 + PR20	146/368 (40)	94/363 (26)	1,53 [1,24; 1,90]	7 [4; 14]	W	SPRINT-2
PR4/PRB44	66/103 (64)	30/104 (29)	2,22 [1,59; 3,10]	3 [3; 5]	W	SPRINT-1**
	129/366 (35)	94/363 (26)	1,36 [1,09; 1,70]	11 [7; 38]		SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	47/162 (29)	11/80 (14)	2,11 [1,16; 3,84]	6 [3; 20]	W	RESPOND-2
PR4/PRB44	58/134 (43)	15/67 (22)	1,93 [1,19; 3,14]	5 [3;13]	W	P05685
	53/161 (33)	11/80 (14)	2,39 [1,33; 4,33]	6 [4; 12]		RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Kumulacja ilościowa 4 badań dla porównania schematu PR4/PRB44 z kontrolą wskazała, że boceprewir dodany do podstawowej terapii zwiększał ryzyko modyfikacji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 1,84 [1,36; 2,50]) (Wtkres 8 w AEK wnioskodawcy). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność badań, której przyczyn nie udało się wyjaśnić. Stratyfikacje wyników ze względu na wcześniejsze leczenie lub jego brak oraz ze względu na rodzaj terapii podstawowej (PegIFNα2b lub PegIFNα2a) nie doprowadziły do znaczącej redukcji heterogeniczności (Tabela 27 w AEK wnioskodawcy).

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dodanie boceprewiru do terapii podstawowej przyczyniło się do ponad 2-krotnego wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji podawanej dawki leków (RR = 2,11 [1,45; 3,07]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań. W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych interferonami uzyskano niejednoznaczne wyniki. Dla parametrów względnych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej wiązało się z ponad 70%-procentowym wzrostem ryzyka ocenianego zdarzenia (RR = 1,71 [1,06; 2,76]), natomiast dla parametrów bezwzględnych uzyskany rezultat był nieistotny statystycznie. Stwierdzono wysoki poziom heterogeniczności badań, którego nie udało się wytłumaczyć. Analiza w warstwach ze względu na rodzaj stosowanego interferonu wykazała, iż boceprewir zwiększał ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki zarówno w połączeniu z PegIFNα2a, jak też z PegIFNα2b, przy czym w tym drugim przypadku również zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność wyników (Tabela 27 w AEK wnioskodawcy).

3.3.4.5. Zgon

W żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (Tabela 31).

W populacji pacjentów dotychczas nieleczonych otrzymujących boceprewir obserwowano po jednym zgonie zarówno w przypadku schematu opartego na uzyskiwanych wynikach leczenia, jak i zakładającego przyjmowanie boceprewiru przez 44 tygodnie. W grupie kontrolnej zmarło natomiast 4 pacjentów. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami w grupie boceprewiru zaobserwowano od 0 do 1 zgonu, w zależności od stosowanego schematu leczenia. W grupach kontrolnych zgonów nie obserwowano, przy czym liczebność grup kontrolnych była niższa niż grup stosujących boceprewir (Tabela 31).

Tabela 31. Ryzyko zgonu dla porównania boceprewiru z grupą kontrolną z podziałem na schematy terapeutyczne

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72 tyg.} [95% CI]	GRADE [*]	Badanie
	BOC	PR48				
Populacja uprzednio nieleczona						
PR4/PRB24 + PR20	1/368 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,20]	-	Ś	SPRINT-2
PR4/PRB44	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	-	Ś	SPRINT-2
Populacja po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami						
PR4/PRB32 + PR12	1/162 (1)	0/80 (0)	1,49 [0,06; 36,19]	-	Ś	RESPOND-2
PR4/PRB44	2/134 (1)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	-	Ś	P05685
	0/161 (0)	0/80 (0)	0,50 [0,01; 24,97]	-		RESPOND-2

* GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; bN – bardzo niski.

Metaanaliza dla schematu PR4/PRB44

Metaanaliza wyników trzech badań dla porównania schematu terapeutycznego PR4/PRB44 z grupą kontrolną nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,56 [0,13; 2,34]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań w przeprowadzonej metaanalizie.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą leczoną boceprewirem a grupą kontrolną zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych przeciw WZW-C, jak również w grupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dodatkowo nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami różniącymi się wcześniejszą terapią, o czym świadczy wartość dla interakcji wynosząca 0,260 (Tabela 32). Analiza w warstwach ze względu na stosowany interferon również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla PegIFN α 2a ani PegIFN α 2b (wartość p dla interakcji 0,231) (Tabela 32).

Tabela 32. Wyniki analizy w warstwach dla zgonu w schemacie terapeutycznym PR4/PRB44

Podgrupa	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [95% CI]	NNH _{≤72tyg} [95% CI]	TH [†]	p dla interakcji
		BOC	PR48				
Wcześniejsze leczenie interferonami z powodu WZW-C							
Wcześniejsz nieleczeni	1	1/366 (<1)	4/363 (1)	0,25 [0,03; 2,21]	-	ND	0,260
Wcześniejsz leczeni	2	2/295 (1)	0/147 (0)	1,51 [0,16; 14,35]	-	I ² = 0% **	
Rodzaj interferonu stosowanego w ramach leczenia podstawowego							
PegIFN α 2b	2	1/527 (<1)	4/443 (1)	0,28 [0,04; 1,90]	-	I ² = 0% ***	0,231
PegIFN α 2a	1	2/134 (0)	0/67 (0)	2,52 [0,12; 51,73]	-	ND	

[†] Test heterogeniczności ** Wartość p > 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności *** Wartość p < 0,1 w teście Cochran Q dla heterogeniczności.

3.3.4.6. Zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano **anemię**, był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej (częstość występowania wynosiła 43-56% vs 20-34% w zależności od schematu). Ryzyko **ciężkiej anemii** (hemoglobina <8,5 g/dl) było statystycznie istotnie podwyższone jedynie u pacjentów leczonych schematem PR4/PRB44, ale częstość występowania wahała się dla grup z boceprewirem 3-14%, zaś dla grup kontrolnych 0-4%. Dla prawie wszystkich schematów w grupach leczonych boceprewirem zaobserwowano statystycznie istotne większe niedobory o umiarkowanym nasileniu, tj. **poziom hemoglobiny 8,5-10 g/dl** (częstość występowania wynosiła 35-49% vs 24-26% w zależności od schematu). W większości badań pacjenci leczeni boceprewirem istotnie statystycznie częściej niż osoby leczone terapią podstawową doświadczali **neutropenii** (częstość występowania wynosiła 16-31% vs 11-21% w zależności od schematu), **redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm³)** dla schematu PR4/PRB44 oraz PRB28 (przy czym ogólnie częstość występowania wynosiła 8-15% vs 3-5% w zależności od schematu). W żadnym z badań włączonych do analizy terapia zawierająca boceprewir nie zwiększała ryzyka trombocytopenii.

Spośród niehematologicznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych boceprewirem znamienne statystycznie częściej raportowano **zaburzenia smaku** (częstość występowania wynosiła 21-45% vs 9-18%) niezależnie od rodzaju schematu oraz **wymioty** dla części schematów (częstość występowania wynosiła 17-24% vs 5-16%). W pojedynczych badaniach w grupie boceprewiru obserwowano ponadto wzrost ryzyka **wymiotów, biegunki, dreszczy, suchej skóry, wysypki**.

Kumulacja ilościowa wyników badań dla schematu terapeutycznego PR4/PRB44 wykazała, że boceprewir dodany do terapii podstawowej w sposób istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną zwiększał ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR = 1,71 [1,48; 1,98]; NNH_{72 tyg.} = 4 [3;6])
- neutropenii (RR = 1,66 [1,03; 2,65]; NNH_{72 tyg.} = 8 [4; 57]),
- trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm³ (RR = 2,87 [1,09; 7,54]; NNH_{72 tyg.} = 42 [23; 220]),
- biegunki (RR = 1,41 [1,15; 1,73]; NNH_{72 tyg.} = 13 [8; 30])
- zaburzeń smaku (RR = 2,70 [2,19; 3,33]; NNH_{72 tyg.} = 3 [3; 4]).

3.3.4.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadko i w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy schematami terapeutycznymi zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną, stosującą terapię podstawową.

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania boceprewiru skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne przeprowadził przeszukanie następujących stron internetowych: EMA, Med-Watch (FDA), MHRA (Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych), URPL. W toku przeszukania strony internetowej URPL wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania boceprewiru.

Na stronie FDA odnaleziono dwie informacje o zmianach w ulotce boceprewiru (Victrelis®). Zmiany te zostały zatwierdzone przez Center for Drug Evaluation and Research (CDER). W kwietniu 2012 roku do ulotki dodano informację, która dotyczyła stosowania boceprewiru jednocześnie z lekami antyretrowirusowymi atazanawir, darunawir oraz lopinawir. Zmiana z lipca 2012 roku dotyczyła możliwych interakcji boceprewiru z innymi lekami. Jednoczesne stosowanie boceprewiru z cyklosporyną lub takrolimusem wymaga odpowiedniego dostosowania dawki, monitorowania stężenia cyklosporyny lub takrolimusu we krwi, częstego sprawdzania funkcjonowania nerek i monitorowania występowania działań niepożądanych. U pacjentów występuje zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę lub prawastatynę w przypadku podawania jednocześnie z boceprewirem. W przypadku stosowania boceprewiru jednocześnie z escytalopramem stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram zmniejsza się nieznacznie.

Wnioskodawca nie zamieścił informacji ze strony internetowej EMA z dnia 16 lutego 2012 r. w sprawie interakcji leku Victrelis z lekami antyretrowirusowymi: atazanawir, darunawir oraz lopinawir.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, której celem była ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii składającej się z boceprewiru w skojarzeniu z terapią podstawową (pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną) w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym jest HCV o genotypie 1. Do analizy podstawowej wnioskodawca włączył cztery RCT: badanie II fazy SPRINT-1 i III fazy SPRINT-2 dla populacji nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo oraz badania III fazy: RESPOND-2 i P05685 dla populacji z częściowym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe oraz z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy post-hoc oraz dołączył jedno badanie obserwacyjne i jedno RCT (opublikowane w formie abstraktu) dla wybranych subpopulacji, ponieważ populacja biorąca udział w RCT jest szersza niż populacja docelowa określona projektem programu lekowego (pacjenci z wirusem o genotypie 1 o stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera powyżej 2, w tym tzw. *null-responders*, a wcześniej nieleczeni dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T; brak wyłączenia pacjentów z koinfekcją HIV). Ponadto schematy dawkowania leków z badań nie były identyczne jak w ChPL (a tym samym w programie lekowym).

Na podstawie analizy dla populacji szerszej zdefiniowanej niż populacja docelowa można stwierdzić **przewagę skuteczności terapii z boceprewirem nad terapią podstawową** ze względu na następujące punkty końcowe:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – we wszystkich schematach zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ($1,5 < RB < 1,99$), jak i wcześniej leczonych ($2,76 < RB < 3,07$), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z SVR w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;
- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) – we wszystkich schematach zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ($1,35 < RB < 1,75$), jak i wcześniej leczonych ($1,77 < RB < 2,46$), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z EOT w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;
- nawrót choroby – w populacji uprzednio nieleczonych (prócz schematu PR4/PRB24) ($0,12 < RR < 0,42$) oraz dla wszystkich schematów u pacjentów wcześniej leczonych ($0,35 < RR < 0,48$).

Analiza dodatkowa (post-hoc) dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej wykazała, że:

- dla pacjentów uprzednio nieleczonych:
 - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej statystycznie istotnie (i.s.) zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści – podgrupę tą charakteryzuje wysokie prawdopodobieństwo SVR w wyniku terapii standardowej,
 - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2 w skali Metavir, a u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano i.s. różnic,
- dla pacjentów uprzednio leczonych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2, a także u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]); w przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był nieistotny statystycznie.

Na podstawie włączonego dodatkowo RCT, którego wyniki dostępne są w formie abstraktu, można stwierdzić, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo EOT (RB = 2,17 [1,25; 3,78]) u pacjentów wcześniej nieleczonych z koinfekcją HIV. Zaś na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego wykazano, że po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego u 38% pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej (czyli u tzw. *null-responders*) zaobserwowano SVR, odsetek EOT wynosił 47%, natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru, które mogą być ciężkie, można zaliczyć: niedokrwistość, neutropenię, zmniejszony apetyt, niepokój, depresję, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, zmęczenie oraz gorączkę, zaś często (>1% i <10%) występujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie, to: zapalenie oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej,

zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, leukopenię, małopłytkowość, odwodnienie, hiperglikemię, hipoestazję, parestezję, omdlenie, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia chorobę refluksową przełyku, guzki krwawnicze, ból pleców, ból kończyn, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie. Na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o RCT można stwierdzić, że:

- ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak w grupie kontrolnej (96-100%), a uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami,
- metaanaliza 3 badań wykazała i.s. wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,57 [1,10; 2,25]; NNH_{72 tyg.} = 21 [12; 85]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań,
- w subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami nie stwierdzono i.s. różnic względem terapii podstawowej odnośnie do ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zaś w subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru; w porównaniu z terapią podstawową oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była i.s., natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]),
- we wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej,
- w żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (we wszystkich grupach było to 0-1%).

Ponadto wykazano dla większości schematów dawkowania u pacjentów leczonych boceprewirem częstsze występowanie anemii, ciężkiej anemii, neutropenii, redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm³), zaburzenia smaku, wymiotów.

Reasumując, na podstawie RCT odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacji identycznej ze zdefiniowanymi w projekcie opisanego programu lekowego ani dla schematu dawkowania identycznego z dawkowaniem rejestracyjnym oraz zgodnym z programem lekowym. W populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW-C z genotypem 1, boceprewir charakteryzuje się wyższą skutecznością, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Nikonglou 2011 (abstrakt z konferencji) <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Szkocja	BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV wśród pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym wirusem HCV o genotypie 1.	Analiza użyteczności kosztów z wykorzystaniem modelu Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym. Perspektywa płatnika publicznego. Źródło danych o skuteczności terapii: SPRINT-2 i RESPOND-2.	Terapia trójlekowa okazała się droższa i bardziej skuteczna od terapii bez boceprewiru, oszacowany ICUR jest poniżej przyjętego progu opłacalności.

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

<p>NICE 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NHS</p>	<p>Wielka Brytania,</p>	<p>BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV wśród pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym wirusem HCV o genotypie 1.</p>	<p>Analiza użyteczności kosztów z wykorzystaniem modelu Markowa w dożywnym horyzoncie czasowym (model-wzorzec dla modelu wnioskodawcy). Perspektywa płatnika publicznego. Źródło danych o skuteczności terapii: analizy post-hoc</p>	<p>Terapia trójlekowa okazała się droższa i bardziej skuteczna od terapii bez boceprewiru. Dla populacji wcześniej nieleczonych, w tym subpopulacji bez marskości wątroby i otrzymującej terapię tzw. response-guided ICUR wahał się od £8880/QALYG do £11601/QALYG (ICUR poniżej progu efektywności £20000/QALYG). W przypadku subpopulacji ze skompensowaną martwicą wątroby ICUR oszacowano na £246 958, co jest uznane za terapię niopłacalną. Dla populacji wcześniej leczonej, w tym subpopulacji bez i z marskością oraz dla grupy tzw. null-responders ICUR wahał się od £817/QALYG do £4817/QALYG.</p>
<p>Liu 2012</p> <p>Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Stanford University</p>	<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>Terapia trójlekowa (boceprewir+ terapia standardowa) vs. terapia dwulekowa wśród pacjentów z przewlekłym WZW-C z zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 uwzgl. genotyp pacjenta IL-28B (CC i nie-CC).</p>	<p>Analiza użyteczności - kosztów z wykorzystaniem modelu Markowa w dożywnym horyzoncie czasowym. Prespektywa społeczna. Źródło danych o skuteczności terapii: SPRINT-2</p>	<p>Dla pacjentów z umiarkowanym zwłóknieniem terapia trójlekowa nie jest opłacalna kosztowo (przekracza nawet próg \$100 000/QALYG), natomiast już terapia tzw. response guided ze względu na genotyp IL-28B kosztuje \$62 900/QALYG w porównaniu ze standardową terapią.</p>
<p>Camma 2012</p> <p>Analiza nieuwzględniona przez wnioskodawcę</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> 3P Solution, agencja niezależna</p>	<p>Europa</p>	<p>Terapia trójlekowa (z 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)</p>	<p>Analiza efektywności kosztów, 20 letni horyzont czasowy z wykorzystaniem modelu Markowa</p> <p>Źródło danych o skuteczności terapii: SPRINT-2</p>	<p>Oszacowane ICER dla porównania terapii z boceprewirem (kolejne schematy BOC-RGT, BOC-IL28B, BOC-RVR) vs. terapia standardowa wynosiły: €7520/QALYG, €5004/QALYG i €4650/QALYG. Jako wniosek podano, że leczenie inhibitorami proteaz (w tym boceprewirem) wśród nieleczonych wcześniej pacjentów z przewlekłym WZW-C zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 z genotypem IL-28B TT w porównaniu z terapią dwulekową jest kosztowo-efektywne.</p>

Wnioskodawca w wyniku przeglądu systematycznego odnalazł dwie opublikowane analizy ekonomiczne, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii trójlekowej (z boceprewirem) z terapią dwulekową. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadził 8 lutego 2012 r. W wyniku systematycznego wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli 9 abstraktów konferencyjnych z 2012 r. oraz 2 publikacje pełnotekstowe (obie opublikowane po deklarowanej dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy). W tabeli przedstawiono dodatkowo wnioski tylko z publikacji pełnotekstowych. Z opublikowanych analiz wynika, że dodanie boceprewiru do standardowej terapii zwiększa skuteczność leczenia, terapia ta jest jednak droższa (nie dla wszystkich schematów i subpopulacji jest kosztowo-efektywna).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir w skojarzeniu z terapią standardową (peginterferon α i rybawiryna) w porównaniu z terapią dwulekową – standardową, u pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Dodatkowo wnioskodawca podjął próbę przedstawienia oszacowania dla populacji zgodnej z proponowanym programem lekowym, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a w przypadku wcześniej nieleczonych dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównania leczenia terapią trójlekową z dwulekową w różnych schematach dawkowania. Analiza oparta została na wynikach z analizy klinicznej, w której wykazano istnienie różnic istotnych statystycznie w efektywności boceprewiru w skojarzeniu z terapią standardową a samą terapią standardową.

Porównywane interwencje

W analizie porównywano opłacalność kosztową terapii trójlekowej z dwulekową. [REDACTED]

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wnioskodawca tłumaczy, że przyjęcie takiej perspektywy analizy podyktowane zostało jakością dostępnych danych kosztowych. O ile leczenie przeciwwirusowe finansowane jest w całości ze środków płatnika publicznego, o tyle koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W odnalezionych materiałach nie przedstawiano, jaki jest realny udział pacjentów w kosztach tej choroby, co uniemożliwiło oszacowanie kosztów płatnika publicznego (ze względu na specyfikę uwzględnionych stanów zdrowia wydaje się, że znaczna część z uwzględnionych kosztów znajduje się po stronie płatnika publicznego, gdyż będą one obejmować w dużej mierze hospitalizacje czy farmakoterapię). Dodatkowo przedstawiono analizę z perspektywy płatnika publicznego, testując różne poziomy udziały pacjenta w całkowitym koszcie.

Horyzont czasowy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przewlekłe WZW-C jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, która prowadzi do zagrażających życiu powikłań, takich jak niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy, których leczenie jest wysoce kosztowne.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty:

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

Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty:

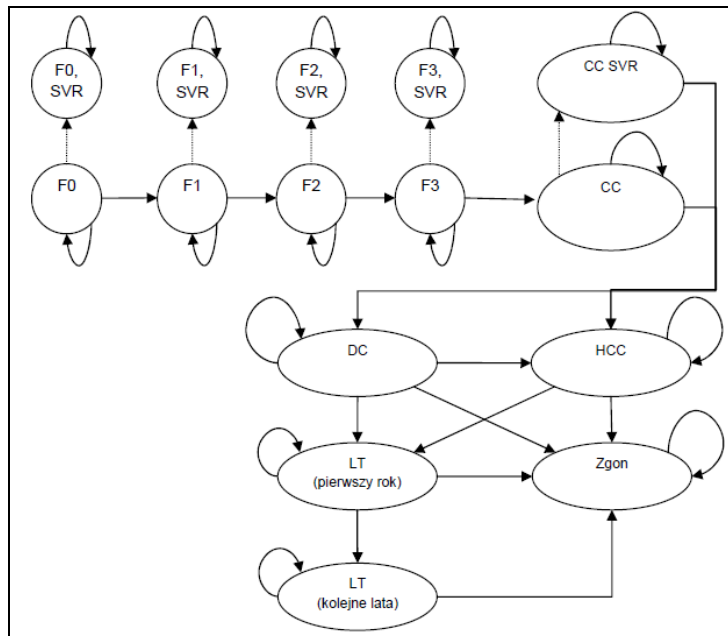
- leków,
- monitorowania leczenia przeciwwirusowego,
- związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia,
- działań niepożądanych (anemii).

Model

W celu wyznaczenia współczynnika użyteczności kosztów wnioskodawca przedstawił kohortowy model Markowa. [REDACTED]

Rysunek 2 przedstawia schemat drugiej, zasadniczej części modelu.

Rysunek 2. Schemat struktury modelu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy



Wnioskodawca załączył do analizy ekonomicznej kalkulator w postaci pliku Excel, w którym możliwe było przeprowadzenie wszystkich obliczeń. Wnioskodawca zwalidował model poprzez :

- konsultacje struktury modelu i założeń z ekspertami klinicznymi,
- ocenę zdolności predykcyjnych przez porównanie wyników modelu z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych (walidacja zewnętrzna), uwzględniono następujące parametry: występowanie marskości wątroby (wyrównanej i niewyrównanej), występowanie raka wątrobowokomórkowego oraz zgon z powodu chorób wątroby,
- ocenę zbieżności wyników generowanych przez model z wynikami opublikowanych analiz ekonomicznych (walidacja konwergencji) – w tym celu przeprowadzono symulacje dla scenariuszy o zbliżonych założeniach jak w opublikowanych analizach – wyniki w postaci ICER w większości były zgodne.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie danych (w nawiasie podano źródła danych wykorzystane przez wnioskodawcę):

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

- dawkowanie porównywanych interwencji (na podstawie ChPL i proponowanego programu lekowego),
- schemat leczenia, czas trwania terapii [redacted]¹,
- efektywność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji [redacted],
- progresja choroby (na podstawie badań obserwacyjnych i rejestrów),
- śmiertelność (na podstawie polskich tablic trwania życia publikowanych przez GUS oraz z opublikowanych badań obserwacyjnych i rejestrów),
- użyteczność stanów zdrowia (na podstawie badań odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznych).

Ponadto ponieważ parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, składająca się z probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano wpływ: stóp dyskontowych, kosztów, użyteczności stanów zdrowia i dawkowania boceprewiru na otrzymane wyniki w analizie podstawowej.

W Tabeli 34 zamieszczono kluczowe parametry wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło								
Charakterystyka początkowa polskich pacjentów										
płeć	62% M 48% K	Średnia z badań [Adamek 2007, Berak 2007, Horban 2006, Juszczak 2004, Juszczak 2005, Kołakowska 2008, Mach 2011]								
wiek/lat (SD)	42 (12)	jw.								
masa ciała/kg (SD)	75 (14)	Średnia z badań [Berak 2007, Juszczak 2004, Juszczak 2005, Kołakowska 2008]								
stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>34%</td> <td>41%</td> <td>17%</td> <td>7%</td> </tr> </table>	1	2	3	4	34%	41%	17%	7%	Średnia z badań [Juszczak 2004, Juszczak 2005, Kołakowska 2008]
1	2	3	4							
34%	41%	17%	7%							
Prawdopodobieństwa progresji choroby										
F0 -> F1	0,117 (SE=0,007)	[Thein 2008]								
F1 -> F2	0,085 (SE=0,005)	[Thein 2008]								
F2 -> F3	0,120 (SE=0,006)	[Thein 2008]								
F3 -> CC (F4)	0,116 (SE=0,006)	[Thein 2008]								
CC -> DC	0,043 (SE=0,006)	[Alazawi 2010]								
CC -> HCC	0,034 (SE=0,004)	[Alazawi 2010]								
DC -> HCC	0,068 (SE=0,009)	[Planas 2004]								
DC -> LT	0,022 (SE=0,004)	[Siebert 2003]								
HCC -> LT	0,022 (SE=0,004)	zał. na podst. [Siebert 2003]								
SVRCC -> HCC	0,011 (SE=0,005)	obl. na podst. [Ng 2011]								
SVRCC -> DC	0,015 (SE=0,014)	obl. na podst. [Ng 2011]								
Śmiertelność										

¹ [redacted]

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

z powodu DC	pierwszy rok: 0,182 (SE=0,027) kolejne lata: 0,112 (SE=0,014)	[Planas 2004]
z powodu HCC	0,421	[El-Serag 2011]
po LT	pierwszy rok: 0,180 (SE=0,003) kolejne lata: 0,042 (SE=0,002)	[ELTR 2011]
Użyteczność stanów zdrowia		
SVR	0,82	[Wright 2006]
F1	0,77	
F2-F3	0,66	
CC	0,55	
DC	0,45	
HCC	0,45	
LT	0,67	
łagodne przewlekłe WZW-C	0,77	
umiarkowane przewlekłe WZW-C	0,66	
mnożn k dla populacji	0,93	[Golicki 2010]
mnożn k PegINFα+RBV	0,90	[Siebert 2003]
mnożn k dla anemii	0,79	[Del Rio 2006]
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym/zł		
F1	262	obl. na podst. [Simon 2006]
F2-F3	392	obl. na podst. [Simon 2006]
CC	2 256	[Orlewska 2003]
DC	pierwszy rok: 44 932 kolejne lata: 28 696	[Orlewska 2003]
HCC	46 466	<Orlewska 2003>
LT	pierwszy rok: 236 105 kolejne lata: 39 508	[Orlewska 2003]
SVR	0	[wnioskodawca]
Koszty leków, monitorowania i leczenia działań niepożądanych/zł		
Koszt tygodnia leczenia boceprewirem	■	[wnioskodawca]
Koszt tygodnia leczenia PegINFα2b+RBV	668	[zarządzenie Prezesa NFZ nr 59/2011/DGL z 10.10.2011 r.]
Koszt tygodnia leczenia PegINFα2a+RBV	810	[zarządzenie Prezesa NFZ nr 59/2011/DGL z 10.10.2011 r.]
Koszt tygodnia monitorowania	68	[NFZ]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił sześć głównych ograniczeń dotyczących przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
3. W analizach przeprowadzonych dla populacji pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera nie uzależniono skuteczności terapii od zaawansowania włóknienia – cecha ta nie była brana pod uwagę podczas randomizacji pacjentów w badaniach SPRINT-2 i RESPOND-2 stanowiących źródło danych o efektywności terapii trójlekowej z boceprewirem w niniejszej analizie.
 4. Nie uwzględniono możliwości wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego po niepowodzeniu porównywanych interwencji. Biorąc pod uwagę skuteczność porównywanych opcji, nieuwzględnienie kolejnych linii przyczynia się najprawdopodobniej do przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora, co przekłada się na zmniejszone wartości ICUR.
 5. Koszty związane ze stanami zdrowia uzyskano z polskich analiz opublikowanych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do oczekiwanej wartości bieżącej za pomocą wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, jednak nie uwzględniono potencjalnego wpływu zmian systemowych jakie wystąpiły w ostatnich latach – m.in. wprowadzenia systemu JGP. W analizach wrażliwości wykazano ponadto, że proporcjonalne zmiany w zakresie uwzględnionych kosztów nie zmieniają wnioskowania o opłacalności terapii trójlekowej z boceprewirem.
 6. W analizie podstawowej założono, że pacjenci, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem ich stanu zdrowia. Założenie to nie wpływa na jakościowe wyniki analizy, co przetestowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Patrz: analiza ekonomiczna wnioskodawcy tabela 1 s.13.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Patrz: analiza ekonomiczna wnioskodawcy s.15-16.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Patrz: analiza ekonomiczna wnioskodawcy s.33-38.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W analizie odniesiono się zarówno do populacji szerzej zdefiniowanej – zgodnie z badaniami klinicznymi, jak i do populacji zgodnej z populacją docelową – zgodnie z projektem programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	?	Perspektywę określono jako „perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny i pacjenci)” – str. 27 analizy ekonomicznej. Ze względu na brak danych umożliwiających określenie dokładnego udziału płatnika w kosztach, przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej testujące różne udziały pacjentów w współpłaceniu. Niemniej jednak na str. 29 analizy ekonomicznej wnioskodawcy napisano „W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów a także podjęta próba oszacowania ICUR z perspektywy wyłącznie płatnika nie budzą zastrzeżeń.

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	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem bocerpewiru (z wyjątkiem leczenia anemii erytropoetyną w analizie wrażliwości)
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

Model wydaje się być poprawnie skonstruowany – jest to model wykonany przez zagranicznych autorów, dostosowano go jednak do polskich warunków. Jego ogólna struktura została oceniona pozytywnie przez inne agencje HTA (m.in. NICE, PBAC). Analitycy Agencji zwalidowali model sprawdzając znaczną część komórek w modelu elektronicznym w zakresie wpisanych formuł i poprawności przyjętych równań. Ponadto:

- sprawdzono zmiany wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu i uzyskano oczekiwane wartości ICUR,
- potwierdzono zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym – kilka danych nie było już aktualnych, więc obliczono ICUR przy nowych wartościach (patrz: 4.5.4 Obliczenia własne Agencji)
- sprawdzono zgodność wartości wejściowych i założeń dotyczące efektów klinicznych i użyteczności z deklarowanymi źródłami,
- uzyskano wyniki zamieszczone w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Dobór danych wejściowych nie budzi zastrzeżeń, z wyjątkiem wartości użyteczności stanu SVR. Wnioskodawca przyjął wartość 0,82 jako użyteczność SVR, bez względu na wcześniejszy stopień zaawansowania choroby. Pod tabelą nr 56 z analizy ekonomicznej uzasadnia, że w publikacji podano „0,82 dla SVR po łagodnym przewlekłym WZW-C, 0,72 dla SVR po umiarkowanym przewlekłym WZW-C; przyjęto 0,82 ze względu na konserwatywność takiego założenia”. Takie założenie działa bardzo na korzyść ocenianej interwencji – przyjęcie współczynnika 0,72 dla SVR stanów F2-F3 a nawet F4 (co też jest działaniem na korzyść interwencji, gdyż użyteczność ta może być jeszcze niższa) znacznie obniża opłacalność stosowania bocerpewiru (prowadząc w przypadku schematu PR4/PRB44 dla wcześniej nieleczonych do przekroczenia progu opłacalności). Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której szczegółowo uzasadnił wybór i zakres zmienianych parametrów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której dla odsetków i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1] a dla danych kosztowych rozkład gamma (wybory te nie budzą zastrzeżeń).

Analitycy Agencji odnotowali następujące ograniczenia przedstawionego modelu.

1. W analizie wrażliwości nie przedstawiono wyników ICUR w krótszym niż dożywotni horyzoncie czasowym. Wprawdzie w przypadku przewlekłego WZW-C wyznaczenie horyzontu dożywotniego jest podejściem prawidłowym, to zasadne byłoby pokazanie wyników opłacalności także w krótszym horyzoncie czasowym (10 lat, 20 lat itd.). Postęp w leczeniu przewlekłego WZW-C jest duży, w związku z czym w niedalekiej przyszłości mogą zmienić się metody jego leczenia. Ponadto ekstrapolacja

wyników badań, które trwały 72 tyg. obarczona jest zawsze dużą niepewnością. Uwaga odnośnie do dwukrotnego zwiększenia ICUR w przypadku ograniczenia horyzontu czasowego do 20 lat pojawiła się w negatywnej rekomendacji PBAC z lipca 2011 r., parametr ten nie został jednak przedstawiony w analizie wrażliwości dostarczonej analizie ekonomicznej.

2. Nie uwzględniono możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV pacjentów, którzy uzyskali SVR. Ponadto przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci po przeszczepie wątroby nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej (uargumentowano to niskim odsetkiem pacjentów z przeszczepem wątroby).

3. Cała analiza obciążona jest dużą niepewnością w związku z brakiem RCT, w których pacjenci poddawani byłiby schematowi identycznemu ze schematem zarejestrowanym, a tym samym proponowanym w programie lekowym, a także w którym populacja byłaby identyczna z populacją docelową w programie lekowym. Wnioskodawca dołożył starań, aby na podstawie [REDAKTOWANE] jak najbardziej zbliżyć populację z RCT z populacją docelową, wyliczenia te nie są jednak precyzyjne.

4. W modelu nie uwzględniono drugiej linii terapii w przypadku niepowodzenia leczenia.

5. Należy zdawać sobie sprawę z tego, że populacja z badań RESPOND-2 i SPRINT-2 różniła się od populacji polskiej, przynajmniej w zakresie stopnia zwłóknienia wątroby (polska populacja charakteryzuje się wyższym odsetkiem bardziej zaawansowanych postaci choroby).

6. Z badania RESPOND-2 wykluczano pacjentów wcześniej leczonych po całkowitym niepowodzeniu poprzedniej terapii (tzw. null-responders) – nie było zatem możliwości oceny opłacalności stosowania boceprewiru w tej grupie (a grupa ta włączona jest do projektu programu lekowego).

7. Nie zostały dostatecznie uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych wywołanych stosowaniem boceprewiru.

8. W modelu podstawowym wnioskodawca wyznaczył ICUR korzystając z danych dotyczących

[REDAKTOWANE] przyjmując rozkład kohorty w zakresie struktury zwłóknienia wątroby dla polskich pacjentów o co najmniej 1 stopniu zwłóknienia (F1). Ponadto podjął próbę oszacowania wartości ICUR dla populacji zbliżonej do populacji programu lekowego, czyli dla:

- pacjentów wcześniej leczonych (z częściową odpowiedzią bądź z nawrotem infekcji) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera – przyjmując [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE];

- pacjentów wcześniej nieleczonych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i genotypem rs 12979860 IL 28 T/T – przyjmując [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

Wszystkie inne parametry przyjęto na poziomie takim, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Reasumując, w analizie ekonomicznej wnioskodawca podjął próbę oszacowania wyników dla populacji zbliżonej z populacją proponowanego programu lekowego, wykonał zarówno deterministyczną, jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. **Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością z powodu braku RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej oraz wykorzystujących schematy dawkowania zgodne z rejestracyjnymi.**

² W przypadku badania SPRINT-2 możliwe było wyodrębnienie wyników dla kohorty „nieczarnej” (ang. non-black), dzięki czemu populacja z badania jest bardziej zbliżona do populacji polskiej.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania dodatkowego QALY dla pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 oszacowano na ok. 44,8 tys. zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i ok. 81,7 tys. zł dla schematu PR4/PRB44 vs PR48. Dla subpopulacji tych pacjentów dodatkowo z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok. 34,7 tys. zł dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i ok. 58,9 tys. zł dla schematu PR4/PRB44 vs PR48.

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii trójlekowej z dwulekową u pacjentów wcześniej nieleczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR48
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,81	12,87	11,53
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	11,71	11,93	10,15

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania terapii trójlekowej z dwulekową u pacjentów wcześniej nieleczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR48
PegIFN α + RBV	████	████	████
BOC	████	████	█
Monitorowanie	████	████	████
Stany zdrowia	████	████	████
Koszty łączne	████	████	████
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera			
PegIFN α + RBV	████	████	████
BOC	████	████	█
Monitorowanie	████	████	████
Stany zdrowia	████	████	████
Koszty łączne	████	████	████

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	PR4/PRB24+PR20 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
Różnica wyników zdrowotnych /QALYG	1,28	1,34
Różnica kosztów /zł	████	████
ICUR /zł/QALYG	44 752	81 736
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera		
Różnica wyników zdrowotnych /QALYG	1,56	1,78
Różnica kosztów /zł	████	████
ICUR /zł/QALYG	34 680	58 916

4.5.1.2. Pacjenci wcześniej leczeni

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszt uzyskania dodatkowego QALY dla pacjentów wcześniej leczonych z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 oszacowano na ok. 39,5 tys. zł dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i ok. 40,4 tys. zł dla schematu PR4/PRB44 vs PR48. Dla subpopulacji tych pacjentów dodatkowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera

koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok. 32,0 tys. zł dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i ok. 40,4 tys. zł dla schematu PR4/PRB44 vs PR48.

Tabela 39. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii trójlekowej z dwulekową u pacjentów wcześniej leczonych w dożywnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR48
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,42	12,78	10,60
Pacjenci wcześniej leczeni ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	11,91	12,34	9,79

Tabela 40. Zestawienie kosztów dla porównania terapii trójlekowej z dwulekową u pacjentów wcześniej nieleczonych w dożywnym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	PR4/PRB24+PR20	PR4/PRB44	PR48
PegIFN α + RBV	████	████	████
BOC	████	████	█
Monitorowanie	████	████	████
Stany zdrowia	████	████	████
Koszty łączne	████	████	████
Pacjenci wcześniej leczeni ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera			
PegIFN α + RBV	████	████	████
BOC	████	████	█
Monitorowanie	████	████	████
Stany zdrowia	████	████	████
Koszty łączne	████	████	████

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	PR4/PRB32+PR12 vs PR48	PR4/PRB44 vs PR48
Różnica wyników zdrowotnych /QALYG	1,82	2,18
Różnica kosztów /zł	████	████
ICUR /zł/QALYG	39 461	49 386
Pacjenci wcześniej leczeni ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera		
Różnica wyników zdrowotnych /QALYG	2,12	2,55
Różnica kosztów /zł	████	████
ICUR /zł/QALYG	32 018	40 445

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis waha się w zależności od populacji oraz od schematu dawkowania między 16 123 zł do 36 672,95 zł. Tabela 42 przedstawia kolejne wartości ceny progowej w zależności od populacji i schematu dawkowania.

Tabela 42. Cena progowa w zależności od schematu dawkowania oraz populacji

Schemat leczenia	Cena progowa/ zł
Pacjenci wcześniej nieleczeni	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	26 335,35
PR4/PRB44 vs PR48	16 123,41
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby \geq 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	32 056,91
PR4/PRB44 vs PR48	21 583,59

Pacjenci wcześniej leczeni	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	26 643,85
PR4/PRB44 vs PR48	16 304,08
Pacjenci wcześniej leczeni ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	36 672,95
PR4/PRB44 vs PR48	30 714,22

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3.1. Oszacowanie ICUR z perspektywy płatnika publicznego

Dostępne źródła danych kosztowych nie umożliwiły oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW-C wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Należy jednak zauważyć, że spośród uwzględnionych zasobów, leki i monitorowanie terapii finansowane są w całości z perspektywy płatnika publicznego, więc udział pacjentów w kosztach dotyczy wyłącznie leczenia powikłań. Analizę z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzono w sposób szacunkowy, przedstawiając prawdopodobne zakresy dla ICUR dla populacji zbliżonej do populacji z projektu programu lekowego przy zwiększaniu udziału pacjentów w pokrywaniu kosztów leczenia powikłań (do 50%).

Przeprowadzona analiza wykazała, że gdyby udział pacjentów w kosztach leczenia powikłań wynosił 10% (dla każdego stanu), ICUR zmieniłby się o 2-3%. Gdyby udział pacjentów wynosił 20% zmiana względem wyników z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wyniosłaby 3-6%. Skrajne i z dużym prawdopodobieństwem nierealne wartości ICUR – biorąc pod uwagę ocenę wpływu przyjętej perspektywy na wyniki analizy – różnią się od wyników z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów o 8-15%, cały czas nie przekraczając progę opłacalności.

4.5.3.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia dla obu grup pacjentów i we wszystkich testowanych schematach. W populacji szerzej zdefiniowanej (w nawiasie: dla subpopulacji z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera) przyjęcie innych stóp dyskontowych/użyteczności zmniejsza wartości ICER o maks. 71%/39% (74%/35%) albo zwiększa o maks. 34%/54% (33%/43%). Wyniki dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 nie ulegają jakościowej zmianie natomiast w przypadku schematu PR4/PRB44 vs PR48 w scenariuszach zakładających: 5% stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych, użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Chong 2003 oraz minimalną użyteczności stanu SVR oszacowanie ICUR przekroczyło przyjęty w Polsce próg opłacalności. W przypadku wyróżnionej subpopulacji wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków dotyczącej opłacalności stosowania boceprewiru.

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR / zł/QALYG				Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR / zł/opakowanie			
		PR4/PRB24+PR20 vs PR48		PR4/PRB44 vs PR48		PR4/PRB24+PR20 vs PR48		PR4/PRB44 vs PR48	
		TN*	TN z TT**	TN*	TN z TT**	TN*	TN z TT**	TN*	TN z TT**
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	59 778 (34%)	45 951 (33%)	109 680 (34%)	78 316 (33%)	20 4434	25 046	12 293	23 496
	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	12 758 (-71%)	8 967 (-74%)	29 316 (-64%)	20 120 (-66%)	59 155	70 375	37 160	69 450
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	19 707 (-56%)	15 605 (-55%)	35 712 (-56%)	26 360 (-55%)	56 123	66 990	35 498	66 623,18

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

koszty stanów zdrowia	zmniejszone o 20% względem analizy podstawowej	46 582 (4%)	36 585 (5%)	83 588 (2%)	60 835 (3%)	25 904	31 510	15 844	30 144
	zwiększone o 20% względem analizy podstawowej	42 922 (-4%)	32 774 (-5%)	79 883 (-2%)	56 996 (-3%)	26 766	32 604	16 403	31 285
	koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006	38 118 (-15%)	27 943 (-19%)	75 011 (-8%)	52 114 (-12%)	27 897	33 991	17 139	32 716
	koszt stanu CC zwiększony o 100%	43 238 (-3%)	33 063 (-5%)	80 204 (-2%)	57 287 (-3%)	26 692	32 521	16 355	31 198
	koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR	46 085 (3%)	36 056 (4%)	83 090 (2%)	60 310 (2%)	26 027	31 662	15 914	30 313
koszty terapii	uwzględnione koszty leczenia anemii z użyciem EPO	46 699 (4%)	36 276 (5%)	88 124 (8%)	63 726 (8%)	25 877	31 599	15 159	29 548
	uwzględnienie kosztów PegIFNa2a	44 144 (-1%)	34 181 (-1%)	82 131 (0%)	59 213 (1%)	26 478	32 200	16 064	30 474
użyteczności stanów zdrowia	na podstawie badania Chong 2003	63 197 (41%)	49 098 (42%)	116 374 (42%)	84 070 (43%)	19 494	23 664	11 649	22 117
	maksymalna użyteczność SVR z badania Wright 2006	27 604 (-38%)	22 727 (-34%)	50 102 (-39%)	38 433 (-35%)	40 896	47 088	25 616	45 987
	minimalna użyteczność SVR z badania Wright 2006	68 337 (53%)	48 996 (41%)	125 898 (54%)	83 695 (42%)	18 246	23 706	10 850	22 229
dawkowanie BOC***	dawkowanie BOC zgodne z ChPL	44 307 (-1%)	37 973 (9%)	44 307 (-46%)	37 973 (-36%)	27 318	30 870	27 318	30 870

* pacjenci wcześniej nieleczeni ** pacjenci z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera *** wyniki dla schematów dla odpowiednich populacji ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC) – scenariusz ten dodano do zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej, nie zaznaczono tego jednak.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany stóp dyskontowych oraz użyteczności stanów zdrowia dla obu grup pacjentów i we wszystkich testowanych schematach. W populacji szerzej zdefiniowanej (w nawiasie: dla subpopulacji ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera) przyjęcie innych stóp dyskontowych/użyteczności zmniejsza wartości ICER o maks. 73%/38% (75%/34%) albo zwiększa o maks. 34%/53% (33%/42%). Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków dotyczącej opłacalności stosowania boceprewiru.

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]				Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]			
		PR4/PRB32+PR12 vs PR48		PR4/PRB44 vs PR48		PR4/PRB32+PR12 vs PR48		PR4/PRB44 vs PR48	
		TE*	TE z 2**	TE*	TE z 2**	TE*	TE z 2**	TE*	TE z 2**
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	52 866 (34%)	42 520 (33%)	66 279 (34%)	53 783 (33%)	23 689	28 212	19 624	23 496

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	10 470 (-73%)	7 862 (-75%)	14 948 (-70%)	11 764 (-71%)	72 127	28 212	60 632	69 450
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	17 311 (-56%)	14 370 (-55%)	21 599 (-56%)	18 107 (-55%)	68 604	78 749	57 943	66 623
koszty stanów zdrowia	zmniejszone o 20% względem analizy podstawowej	41 333 (5%)	33 965 (6%)	51 265 (4%)	42 397 (5%)	30 567	36 003	25 491	30 144
	zwiększone o 20% względem analizy podstawowej	37 589 (-5%)	30 071 (-6%)	47 508 (-4%)	38 494 (-5%)	31 669	37 343	26 429	31 285
	koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006	32 741 (-17%)	25 200 (-21%)	42 631 (-14%)	33 599 (-17%)	33 096	39 019	27 647	32 716
	koszt stanu CC zwiększony o 100%	37 912 (-4%)	30 367 (-5%)	47 832 (-3%)	38 789 (-4%)	31 574	37 241	26 348	31 198
	koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR	40 782 (3%)	33 382 (4%)	50 719 (3%)	41 818 (3%)	30 805	36 204	25 657	30 313
koszty terapii	uwzględnione koszty leczenia anemii z użyciem EPO	44 472 (13%)	36 304 (13%)	54 055 (9%)	44 433 (10%)	29 643	35 198	24 794	29 548
	uwzględnienie kosztów PegIFNα2a	40 074 (2%)	32 543 (2%)	50 349 (2%)	41 267 (2%)	30 937	36 492	25 720	30 474
użyteczność i stanów zdrowia	na podstawie badania Chong 2003	55 844 (42%)	45 270 (41%)	70 135 (42%)	57 398 (42%)	22 523	26 645	18 606	22 117
	maksymalna użyteczność SVR z badania Wright 2006	24 417 (-38%)	21 047 (-34%)	30 466 (-38%)	26 526 (-34%)	49 169	54 531	41 398	45 987
	minimalna użyteczność SVR z badania Wright 2006	59 997 (52%)	45 070 (41%)	75 401 (53%)	57 087 (41%)	21 090	26 752	17 383	22 229
dawkowanie BOC***	dawkowanie BOC zgodne z ChPL	39 454 (0%)	31 870 (0%)	39 454*** (20%)	31 870 (21%)	31 572	37 463	31 572	37 463

* pacjenci wcześniej leczeni ** pacjenci ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera *** wyniki dla schematów dla odpowiednich populacji ukazano wspólnie ze względu na fakt, że część pacjentów stosuje terapię PR4/PRB24+PR20 (pacjenci bez CC), a część pacjentów schemat PR4/PRB44 (pacjenci z CC) – scenariusz ten dodano do zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej, nie zaznaczono tego jednak.

4.5.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona PSA dla porównania PR4/PRB24+PR20 vs PR48 wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (w nawiasie dodatkowo dla pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28T/T i ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 stopnia w skali Scheuera) dla wartości ICUR po przeprowadzeniu 1000 symulacji wykazała, że

99,5% (94%) wyników znajduje się poniżej progu opłacalności, zaś dla schematu PR4/PRB44 vs PR48 78% (86%).

Przeprowadzona PSA dla porównania PR4/PRB32+PR12 vs PR48 wśród pacjentów wcześniej leczonych (w nawiasie dodatkowo dla pacjentów ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 stopnia w skali Scheuera) dla wartości ICUR po przeprowadzeniu 1000 symulacji wykazała, że 99,8% (100%) wyników znajduje się poniżej progu opłacalności, zaś dla schematu PR4/PRB44 vs PR48 99,4% (99,9%).

Tabela 45 przedstawia wyniki oszacowania ICUR w PSA wraz z 95% przedziałem ufności.

Tabela 45. Wyniki PSA

ICUR/ zł/QALYG [CI _{95%}]	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	44 752 [28 760;77 487]
PR4/PRB44 vs PR48	81 736 [54 352;139 759]
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	34 680 [14 811;143 652]
PR4/PRB44 vs PR48	58 916 [30 377;159 176]
Pacjenci wcześniej lečení	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	39 461 [24 969;70 060]
PR4/PRB44 vs PR48	49 386 [33 265;82 724]
Pacjenci wcześniej lečení ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	32 018 [19 594;60 104]
PR4/PRB44 vs PR48	40 445 [26 719;72 545]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą cen i sposobu finansowania w lekach w programach lekowych od daty złożenia wniosku wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenie ICUR wprowadzając do kalkulatora wnioskodawcy tygodniowy koszt stosowania pegylowanego interferonu α 2b i rybawiryny na poziomie 780 zł oraz zwiększając koszt monitorowania z 68 zł na 69 zł. Zmiana współczynników użyteczności kosztowej nie była duża (cen progowych również) – wyniki zamieszczono w Tabeli 46.

Tabela 46. Oszacowanie ICUR i cen progowych przy aktualnych cenach pegylowanego interferonu α 2b i rybawiryny oraz kosztu monitorowania

Schemat leczenia	ICUR/ zł/QALYG (zmiana % wzgl. ICUR wnioskodawcy)	Cena progowa/ zł
Pacjenci wcześniej nieleczeni		
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	44 901 (0,33%)	26 151
PR4/PRB44 vs PR48	83 129 (1,70%)	15 884
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby ≥ 2 w skali Scheuera		
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	34 283 (-1,14%)	32 170
PR4/PRB44 vs PR48	59 152 (0,40%)	21 536
Pacjenci wcześniej lečení		
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	40 535 (2,72%)	30 600
PR4/PRB44 vs PR48	50 859 (2,98%)	26 267
Pacjenci wcześniej lečení ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera		
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	32 436 (1,31%)	36 529
PR4/PRB44 vs PR48	41 099 (1,62%)	30 523

Ponadto przeprowadzono analizę ekonomiczną wprowadzając prawdopodobieństwa progresji choroby, użyteczności stanów zdrowia, roczne koszty stanów zdrowia oraz charakterystykę polskiej populacji

Tabela 47 przedstawia wyznaczone wartości ICUR, które w porównaniu z ICUR ze scenariusza podstawowego wnioskodawcy są znacznie wyższe (od 55% do 90% (!)). Prowadzi to nawet w

przypadku schematu PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji i wyróżnionej subpopulacji wcześniej nieleczonych pacjentów do przekroczenia progu opłacalności. Scenariusz ten obrazuje niepewność, jaką obarczona jest analiza ekonomiczna dla boceprewiru.

Tabela 47. Oszacowanie ICUR przy aktualnych cenach pegylowanego interferonu α 2b i rybawiryny oraz kosztu monitorowania przy alternatywnych danych wejściowych

Schemat leczenia	ICUR/ zł/QALYG (zmiana % wzgl. ICUR wnioskodawcy)
Pacjenci wcześniej nieleczeni	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	69 335 (55%)
PR4/PRB44 vs PR48	134 522 (65%)
Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i ze zwłóknieniem wątroby \geq 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB24+PR20 vs PR48	61 892 (78%)
PR4/PRB44 vs PR48	110 572 (88%)
Pacjenci wcześniej leczeni	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	63 906 (59%)
PR4/PRB44 vs PR48	81 704 (63%)
Pacjenci wcześniej leczeni ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera	
PR4/PRB32+PR12 vs PR48	59 795 (87%)
PR4/PRB44 vs PR48	76 860 (90%)

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir w skojarzeniu z terapią standardową (peginterferon α i rybawiryna) w porównaniu z terapią dwulekową – standardową, u pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dodatkowo wnioskodawca podjął próbę przedstawienia oszacowania dla populacji zgodnej z proponowanym programem lekowym, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzontnie dożywotnim przy pomocy kohortowego modelu Markowa. Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok.:

- **44,8 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **81,7 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **34,7 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **58,9 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **39,5 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i ok. **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **32,0 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała największą zmienność wyniku w zależności od założeń dotyczących stopy dyskontowej oraz użyteczności stanów zdrowia, jednak w niewielu przypadkach (i tylko wśród chorych wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB44 vs PR48) prowadziło to do zmiany wnioskowania odnośnie do opłacalności stosowania boceprewiru. W probabilistycznej analizie wrażliwości największą niepewnością, co do opłacalności, charakteryzuje się ponownie schemat PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji wcześniej nieleczonych. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis waha się w zależności od populacji oraz od schematu dawkowania między 16 123 zł do 36 672,95 zł.

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę można uznać boceprewir za terapię opłacalną. Należy jednak zauważyć, że wprowadzenie do modelu nieco innych danych wejściowych () zwiększa wartość ICUR aż do 90%, powodując przekroczenie progu opłacalności dla schematu PR4/PRB44

vs PR48 dla populacji i wyróżnionej subpopulacji wcześniej nieleczonych pacjentów. **Należy zatem mieć na uwadze, że wyniki analizy obarczone są niepewnością, do czego przyczynia się także brak RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej oraz wykorzystujących schematy dawkowania zgodne z rejestracyjnymi.**

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem przedmiotowego produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”

Wpływ na wydatki wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego (A), zakładającego brak finansowania z budżetu NFZ produktu leczniczego Victrelis® (boceprevir) z zachowaniem finansowania dotychczas refundowanych technologii lekowych, a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza prognozowanego 1 (P1) po wprowadzeniu finansowania przedmiotowego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Kluczowe założenia

Oszacowanie wydatków w porównywanych scenariuszach wyznaczono w oparciu o liczebność populacji docelowej, której przypisano zużycie zasobów zdefiniowanych kategoriami kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy. W scenariuszu aktualnym i prognozowanym przyjęto identyczną populację docelową. Różnice pomiędzy scenariuszami wynikają z przyjęcia różnych danych dotyczących zużycia zasobów, które to różnice wynikają z wzrostu kosztów leczenia populacji docelowej w przypadku refundacji technologii lekowej Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego. Dane dotyczące skuteczności leczenia zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej (odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, SVR).

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

Populację stosującą boceprewir będą stanowić pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego. W scenariuszu aktualnym (A) pacjenci ci stosować będą aktualnie refundowane opcje terapeutyczne (pegylowany IFN α + rybawiryne) natomiast w scenariuszu prognozowanym P1 zostanie do nich dołączony boceprewir.

Prognozę sprzedaży boceprewiru przeprowadzono przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą terapię trójlekową (z boceprewirem, rozpowszechnienie wyniesie 100%).

Przyjęto, że boceprewir finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego posiadałby kategorię odpłatności „bezpłatne” (świadczeniobiorca nie ponosiłby kosztu nabycia boceprewiru).

Zdaniem wnioskodawcy, zastosowanie terapii z boceprewirem przełoży się w długim horyzoncie czasowym na zmniejszenie kosztów leczenia odległych powikłań przewlekłego WZW-C. Niższe będzie ponadto zużycie substancji czynnych (interferonów oraz rybawiryny) w programie związane z ponowną terapią pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednie linie leczenia. Oszczędności te ujawnią się jednak prawdopodobnie

w horyzoncie znacznie dłuższym niż horyzont przyjęty w analizie, w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizowanych prognozach.

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której sprawdzano wpływ zmienności niepewnych parametrów (odsetek pacjentów leczonych, średnia dawka rybawiryny, korelacja pomiędzy odsetkami dla stosowania kolejnej linii leczenia i dla zaawansowanego stadium choroby (stopnia zwłóknienia wątroby), liczba dodatkowych kursów terapii realizowanych w związku z likwidacją istniejących obecnie kolejek do rozpoczęcia terapii w programie leczenia przewlekłego WZW-C, odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T) na wyniki końcowe.

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

Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b i boceprewiru 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 anty-HCV,
- zmiany zapalne i zwłóknienie 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 boceprewiru kwalifikować się będą dorośli pacjenci kwalifikujący się do powyższego TPZ dodatkowo z WZW-C wywołanym zakażeniem wirusem o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera:

- po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia:
 - o leczeni nieskutecznie interferonem pegylovanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej;
 - o z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
 - o z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
 - o z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).
- pacjenci uprzednio nieleczeni z genotypem rs 12979860 T/T IL 28.

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 boceprewiru, 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. [REDACTED] rocznie. Szacunki te oparte są na danych na temat zużycia leków w ramach realizowanego programu leczenia WZW-C.

Oszacowana przez wnioskodawcę liczba terapii boceprewirem wynosi [REDACTED] terapii średniej długości rocznie. Zakładając równomierne kwalifikowanie pacjentów do programu w ciągu roku oznacza to ok. [REDACTED] pacjentów leczonych w ciągu roku kalendarzowego. Ze względu na to, że część pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią trójlekową (z boceprewirem) w roku 2013 (pierwszy rok zakładanego horyzontu czasowego analizy) kontynuować będzie rozpoczęta w 2012 roku terapię dwulekową, liczbę terapii trójlekowych w 2013 roku zmniejszono proporcjonalnie.

Analiza BIA została przeprowadzona przy założeniu, iż rocznie w scenariuszu A realizowanych będzie [REDACTED] pełnych kursów terapii pegylovanymi intereferonami α . Odpowiada to liczbie kuracji zrealizowanych w ramach programu leczenia WZW-C w roku 2011. Do programu leczenia z wykorzystaniem boceprewiru kwalifikować będą się tylko pacjenci z genotypem 1 wirusa WZW-C. Na podstawie badań

epidemiologicznych przyjęto jego rozpowszechnienie w populacji polskich chorych na poziomie 84%. Dodatkowo konieczne jest zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera (63,4% populacji chorych). Dane historyczne wskazują, iż w ramach reterapii w programie leczonych było [REDAKTOWANE] pacjentów. Pacjenci wcześniej nieleczeni muszą spełniać powyższe kryteria i dodatkowo mieć genotyp rs 12979860 T/T IL 28 (14,7%).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na finansowanie boceprewiru 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 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013-2015. Analizę opracowano przy założeniu, że zasady i poziom finansowania interferonów α pozostaną niezmiennione w okresie którego dotyczy prognoza. Przyjęto, że boceprewir będzie finansowany począwszy od stycznia 2013 roku.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty diagnostyki (wyłącznie w postaci kosztów inkrementalnych).

Koszty bezpośrednie niemedyczne i koszty pośrednie ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż objęty prognozą w BIA i wynikać będą ze zmniejszonej częstości ciężkich powikłań wątrobowych przy zastosowaniu terapii trójlekowej zamiast dwulekowej.

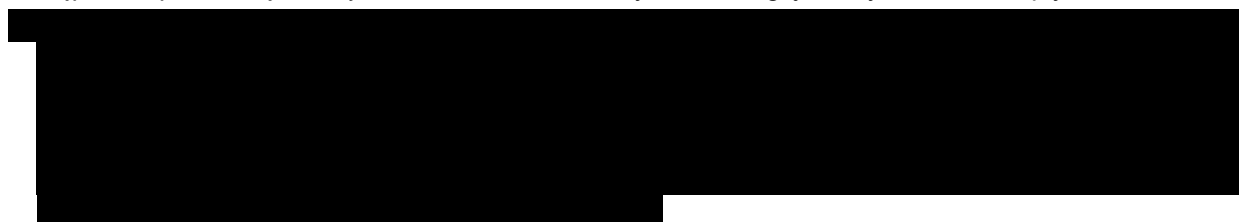
W analizie efektywności klinicznej wykazano, że zastosowanie boceprewiru w sposób istotny statystycznie zwiększa szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie (SVR). Skuteczna eliminacja wirusa w dłuższym horyzoncie wiąże się z redukcją kosztów leczenia odległych powikłań. Wyższa skuteczność terapii oznacza ponadto, że mniej pacjentów będzie kwalifikować się do kolejnych linii leczenia. Ze względu na 3 letni horyzont czasowy BIA należy oczekiwać, że realne oszczędności dla budżetu wynikające z większej efektywności ujawnią się poza okresem objętym prognozą.

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDAKTOWANE] Oszacowanie dynamiki kwalifikacji pacjentów do programu leczenia WZW-C (liczebność populacji spełniającej warunki kwalifikacji do leczenia) przeprowadzono głównie w oparciu o dane dotyczące liczby osób zakwalifikowanych do leczenia WZW-C w drugiej połowie roku 2011. Zależności opisujące epidemiologię WZW-C i przebieg choroby, które są kluczowe przy wyznaczeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii w ramach programu (ze zdiagnozowanym WZW-C, z pozytywnym oznaczeniem HCV-RNA i ze zwłóknieniem wątroby) wydają się wskazywać, że oczekiwana liczba pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapii WZW-C może być w najbliższym okresie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili te warunki w okresie od lipca do grudnia 2011 (stabilna wykrywalność HCV, stosunkowo powolny przebieg choroby). Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie. Możliwość analizy przy założeniu zwiększenia liczby kwalifikowanych pacjentów i wzrostu liczby realizowanych świadczeń uwzględniono w scenariuszach [REDAKTOWANE]

- Oszacowanie liczby średniej długości terapii PegIFN α w populacji docelowej oszacowanej j.w dokonano na podstawie danych o zużyciu interferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW-C oraz WZW-B.
- Wyróżnienie w zużyciu PegIFN α 2a konsumpcji generowanej przez pacjentów z przewlekłym WZW-C oparte zostało o zestawienie wyników zużycia PegIFN α 2a i rybawiryny i może być obarczone niepewnością. Oszacowania te mogą być zarówno zaniżone ze względu na fakt, że możliwe jest stosowanie PegIFN α 2a w monoterapii, jak i zawyżone, ponieważ odpowiedni preparat rybawiryny może być stosowany również z rIFN α 2a.
- Liczbę terapii trójlekowych oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii dwulekowych peginterferonami α i rybawiryną. Ze względu na konstrukcję obowiązującego programu terapeutycznego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi oraz naturalnym α .

- Założenie o równej liczbie pacjentów leczonych peginterferonami α w kolejnych latach wsparte zostało analizą zużycia rybawiryny w okresie 2008–2011. W rzeczywistości brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru.
- Odsetek pacjentów, którzy byli już leczeni interferonami α w populacji pacjentów leczonych peginterferonami określony został na podstawie opracowań opublikowanych w 2004 i 2005 roku. W ciągu kilku lat realizacji programu leczenia przewlekłego WZW-C odsetek ten mógł ulec zmianie, przy czym możliwy jest zarówno wzrost tego parametru (obecnie więcej jest osób, które były kiedykolwiek leczone interferonami α), jak i jego spadek (wzrost zużycia interferonów α i wzrost wykrywalności przewlekłego WZW-C mogą wiązać się z włączaniem do terapii większej liczby pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika.
- Dane o długości terapii w schemacie trójlekowym dostępne były jedynie dla PegIFN α 2b. Potencjalne obciążenie wyniku związane z przyjęciem założenia o braku różnic w długości terapii trójlekowej dla schematu z PegIFN α 2a wydaje się być minimalne.
- Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym obliczony został w analizie ekonomicznej dla PegIFN α 2b, a czas trwania terapii w schemacie trójlekowym – w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla boceprewiru. Wszystkie ograniczenia tych analiz są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie – z wyjątkiem uwzględniania zmian ceny boceprewiru (niewielka modyfikacja ceny ze względu na zmieniającą się marżę hurtową).
- W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty powikłań WZW-C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią trójlekową a dwulekową ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż uwzględniony w analizie wpływu na budżet.



- W analizie założono, że refundacja boceprewiru realizowana będzie przy założeniu utrzymania identycznej liczby realizowanych świadczeń jak w porównywalnym scenariuszu bez refundacji boceprewiru (scenariusz aktualny) W rzeczywistości możliwa jest sytuacja, w której kwota zwiększająca budżet na program lekowy z przeznaczeniem na boceprewir zostanie częściowo wykorzystana na realizację świadczeń u pacjentów wcześniej nieleczonych (np. w ośrodkach, w których liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii boceprewirem będzie niższa niż przeciętnie). W sytuacji ograniczeń w dostępie do świadczeń wzrost łącznej puli środków na terapię przewlekłego WZW-C może być rozdzielany zgodnie z kryteriami określanymi przez poszczególnych świadczeniodawców. Oznaczać to może mniejsze zużycie boceprewiru niż w przeprowadzonych prognozach i równocześnie większe zużycie innych substancji w przypadku, gdy świadczeniodawcy przeznaczają będą więcej środków finansowych na pacjentów dotychczas nieleczonych. Potencjalnie możliwa jest również sytuacja przeciwna, w której świadczeniodawcy mogąc zaoferować pacjentom (tylko z grupy osób już uprzednio leczonych) znacznie bardziej skuteczną terapię częściej niż do tej pory kwalifikować będą do leczenia w pierwszej kolejności osoby uprzednio leczone.

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

		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 boceprewiru umożliwi jego zastosowanie u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu. Nie uwzględniono możliwości refundacji telaprewiru.
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 na temat sprzedaży leków zostały oparte min. 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?	■	<p>W analizie wnioskodawcy przytoczono następujące argumenty zgodne z zapisami Ustawy o refundacji:</p> <p>„Boceprewir jest lekiem innowacyjnym, charakteryzującym się w stosunku do obecnie refundowanych leków w terapii przewlekłego WZW-C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inną nazwą międzynarodową, • innym mechanizmem działania, • inną drogą podania, • istotnie wyższą skutecznością <p>Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem w leczeniu przewlekłego WZW-C, zarówno wśród pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,</p>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	?	Brak danych
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.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 49. 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. Na podstawie danych PZH dotychczas zdiagnozowano 28 tys.

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	chorych na wzw C.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: ■■■ Rok 2: ■■■ Rok 3: ■■■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: Brak danych Rok 2: Brak danych Rok 3: Brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz P1 Rok 1: ■■■ Rok 2: ■■■ Rok 3: ■■■ Scenariusz P3 (likwidacja kolejek): Rok 1: ■■■ Rok 2: ■■■ Rok 3: ■■■

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

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny (A)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Boceprewir	■■■	■■■	■■■
Wydatki na peginterferony α (w tym):	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
• Peginterferon α 2a	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
• Peginterferon α 2b	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
Łącznie	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na ■■■■■■ zł, w 2014 r. na ■■■■■■ zł natomiast w 2015 r. na ■■■■■■ zł.

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza prognozowanego 1.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz Prognozowany 1

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Boceprewir	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
Peginterferon α	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
• Peginterferon α 2a	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
• Peginterferon α 2b	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
ŁĄCZNIE	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na ■■■■■■ zł, w 2014 r. na ■■■■■■ zł natomiast w 2015 r. na ■■■■■■ zł.

Poniższa tabela przedstawia, otrzymane w analizie wnioskodawcy, wyniki inkrementalnej analizy wpływu na budżet. Wynik inkrementalny dotyczy różnicy pomiędzy kosztem generowanym realizacją scenariusza aktualnego a kosztem generowanym realizacją scenariusza prognozowanego 1.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Peginterferon α	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
	Boceprewir	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■
	Razem- substancje	■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Diagnostyka			
Razem – diagnostyka i substancje			

W przypadku wprowadzenia refundacji boceprewiru w ramach programu leczenia WZW-C należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem pacjentów.

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem boceprewiru, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim oraz trzecim roku trwania programu.

Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku włączenia boceprewiru do programu wiążą się przede wszystkim z kosztem nabycia powyższej technologii lekowej. Spadek wydatków na peginterferon α oraz diagnostykę związany jest krótszym czasem terapii trójlekowej (z zastosowaniem boceprewiru).

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza prognozowanego 2.

Tabela 53. [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Boceprewir	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Peginterferon α	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Peginterferon α 2a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Peginterferon α 2b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza prognozowanego 3.

Tabela 54. [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Boceprewir	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Peginterferon α	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Peginterferon α 2a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• Peginterferon α 2b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniższa tabela przedstawia otrzymane w analizie wnioskodawcy wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet. Wynik inkrementalny stanowi różnicę pomiędzy kosztem generowanym realizacją scenariusza aktualnego a kosztem generowanym realizacją scenariusza prognozowanego 2 i 3.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty A, P2, P3

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT (P2-A)	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Peginterferon α	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT (P3-A)	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Boceprewir	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	Peginterferon α	████████	████████	████████
	ŁĄCZNIE	████████	████████	████████
WARIANT (P3-P2)	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Boceprewir	████████	████████	████████
	Peginterferon α	████████	████████	████████
	Diagnostyka	████████	████████	████████
	Razem – diagnostyka i substancje	████████	████████	████████

W ramach analizy BIA przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej zmianę następujących parametrów [wartość podstawowa (wartości skrajne)]:

- odsetek pacjentów leczonych w ramach reterapii - ██████████
- średnia dawka rybawiryny – 1000 mg (900 mg; 1100 mg);
- korelacja pomiędzy odsetkami dla stosowania kolejnej linii leczenia i dla zaawansowanego stadium zwłóknienia wątroby – korelacja 0,5 (korelacja 0; korelacja 1);
- liczba dodatkowych kursów terapii realizowanych w latach 2013,2014 oraz 2015 w związku z redukcją ograniczeń dostępu do świadczeń w programie leczenia przewlekłego WZW-C – ██████████
- odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T – 14,6% (17,8%).

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

W analizie przyjęto, że liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia nowym lekiem wynosi ██████████ w roku 2013 oraz ██████████ w latach 2014 i 2015. Należy zaznaczyć, iż przedstawiona populacja nie jest oparta na wskaźnikach epidemiologicznych, lecz na liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia WZW-C w przeszłości oraz danych sprzedażowych dotyczących leków (peginterferonów oraz rybawiryny) stosowanych w terapii tej choroby. Populacja wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych może wynosić 230 tys. osób z przewlekłym WZW-C (bez uwzględnienia kryteriów kwalifikacji do programu). Populacja określona na podstawie liczby dotychczas zdiagnozowanych pacjentów z WZW-C wynosi 28 tys. Dane o skuteczności boceprewiru zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej natomiast dane kosztowe z analizy ekonomicznej.

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji refundacji boceprewiru w ramach programu leczenia WZW-C należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika. W przypadku realizacji finansowanego z budżetu NFZ programu lekowego z zastosowaniem nowej technologii lekowej, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby w 2013 r. [REDACTED], natomiast w latach 2014 i 2015 po [REDACTED].

Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji programu wiążą się przede wszystkim z kosztem nabycia produktu leczniczego boceprewir (dodatkowe [REDACTED] w 2013 r. oraz po [REDACTED] w latach 2014 i 2015). Związane z stosowaniem nowej technologii lekowej skrócenie czasu terapii skutkuje zmniejszeniem kosztów ponoszonych na peginterferon α (w 2013 r. [REDACTED], w latach 2014 i 2015 po [REDACTED]) oraz diagnostykę (w 2013 r. [REDACTED], w latach 2014 i 2015 po [REDACTED]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 wyłączenia 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 zastawieniu 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

Wnioskodawca dostarczył analizę racjonalizacyjną, której celem było wskazanie oszczędności w systemie finansowania świadczeń lekowych pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją boceprewiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (wyłącznie). Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z refundacji boceprewiru w populacji refundacyjnej oszacowano na ok. [REDACTED] zł w 2013 r. i ok. [REDACTED] zł rocznie w kolejnych dwóch latach. Tabela 56 przedstawia proponowane przez wnioskodawcę rozwiązania, w wyniku których mają powstać oszczędności w wysokości ok. [REDACTED] zł. Należy podkreślić, że wnioskodawca przedstawił uwolnione środki w horyzoncie czasowym dwóch lat, podczas gdy analiza wpływu na budżet przeprowadzona została w horyzoncie trzyletnim. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest zatem niższa oszacowanemu przez wnioskodawcę wzrostowi kosztów refundacji w przeciągu trzech lat (biorąc pod uwagę tylko dwa pierwsze lata uwolnione środki są wyższe niż wynikające z BIA).

Tabela 56. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Pierwszy rok finansowania	Drugi rok finansowania	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Oszczędności NFZ związane z [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oszczędności NFZ związane z [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszczędności NFZ związane z ██████████	██████████	██████████	██████████
Środki uwolnione w związku ze ██████████	██████████	██████████	██████████
Środki uwolnione w związku ze ██████████	██████████	██████████	██████████
Środki uwolnione w związku ze ██████████	██████████	██████████	██████████
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████

Należy zauważyć, że zaproponowane rozwiązania nie dotyczyły produktów leczniczych stosowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania boceprewiru – 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 boceprewirem (Tabela 57).

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
REKOMENDACJE POLSKIE			
Polska Grupa Ekspertów HCV, 2011 [PGE HCV 2011] <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C	Nie opisano metodyki formułowania rekomendacji	<p>Terapię trójlekową - pegylowany interferon alfa + rybawiryna + boceprewir – określono jako „nową opcję” leczenia dorosłych osób zakażonych genotypem 1 HCV (podobnie, jak połączenie z telaprewirem).</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 skóry). <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.</p> <p>W terapii trójlekowej stosowany jest wyłącznie peginterferon alfa (tj. nie może być stosowany interferon niepegylowany). Jeżeli działania niepożądane w czasie terapii trójlekowej powodują konieczność modyfikacji leczenia, w pierwszej kolejności należy odstawić inhibitor proteazy. Dopuszcza się możliwość wcześniejszego redukcjonowania dawek rybawiryny w przypadku narastania niedokrwistości. Ze względu na duże ryzyko selekcji szczepów opornych monoterapią z zastosowaniem inhibitorów proteazy jest niedopuszczalna.</p>

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			<p><u>Zasady leczenia z zastosowaniem boceprewiru</u></p> <p>Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku, włączenie BOC poprzedzone jest czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (ang. <i>lead in</i>). Polega ona na podawaniu jednego z PegIFN alfa w skojarzeniu z RBV. Obniżenie wirēmii w tym okresie ma przeciwdziałać ryzyku powstawania lekooporności na boceprewir, który włączamy od 5 tygodnia terapii w dawce trzy razy 800 mg/dziennie. PegIFN alfa i RBV stosujemy w dawkach identycznych jak w terapii dwulekowej.</p> <p>Leczenie trójlekowe z BOC przerywamy w 12 tygodniu terapii, gdy wirēmia jest wyższa od 100 j.m./mL lub w 24 tygodniu, gdy jest nadal wykrywalna (≥ 25 j.m./mL).</p> <p><u>Chorzy dotychczas nieleczeni</u></p> <p>Czas leczenia w tej populacji powinien wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28 tygodni - dotyczy chorych, u których w 8 i 24 tygodniu leczenia (po 4 i 20 tygodniach terapii trójlekowej) nie wykrywa się HCV RNA w surowicy metodą PCR • 48 tygodni - dotyczy chorych, u których wirēmia wykrywalna w 8 tygodniu terapii staje się niewykrywalna w 24 tygodniu. Po 4 tygodniowej fazie wstępnej przez 32 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 12 tygodni leczenie jest ponownie prowadzone z zastosowaniem wyłącznie PegIFN alfa i RBV. <p><u>Chorzy leczeni nieskutecznie z nawrotem wirēmii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną</u></p> <p>Schematy terapeutyczne omawianego leczenia są uzależnione od typu odpowiedzi na wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne na koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia, • z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, czyli stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log₁₀ (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu, lub reaktywacja wirēmii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia, • u których brakuje możliwości analizy wirēmii w przebiegu poprzedniej terapii. <p>Leczenie tych pacjentów powinno trwać 48 tygodni; po 4 tygodniowej fazie wstępnej, przez 32 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejne 12 tygodni stosujemy wyłącznie PegIFN alfa i RBV.</p> <p><u>Chorzy uprzednio leczeni z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (ang.: <i>null responders</i>) oraz z marskością wątroby (zarówno nieleczeni jak i leczeni nieskutecznie)</u></p> <p>Leczenie powinno trwać 48 tygodni; po 4 tygodniowej fazie wstępnej, przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.</p>
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE			
<p>Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, USA 2012 [DVA 2012]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>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"> • Peginterferon alfa 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 wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>telaprewiru</u> stosowany jest u nielezonego 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 peginterferonem 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 peginterferon i rybawiryna – kontynuowane przez kolejne 36 tyg. [Klasa I, Poziom A]. • Jeżeli schemat z udziałem <u>telaprewiru</u> stosowany jest u nielezonego 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 peginterferonem i

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			<p>rybawiryną – kontynuować przez kolejne 36 tyg. [Klasa I, Poziom A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 trójlekowym 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 trójlekowa powinna być kontynuowana do 36. tyg., po czym powinien nastąpić 12-tyg. okres terapii dwulekowej peginterferonem i rybawiryną. Jeżeli poziom HCV RNA ulegnie obniżeniu o $< 1 \log_{10}$ w trakcie okresu wstępnego leczenia, terapia trójlekowa 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/peginterferon/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 lub telaprewirem</u> z peginterferonem i rybawiryną można rozważyć u pacjentów, u których zawiodło poprzednie leczenie peginterferonem 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 niewykrywalne 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 peginterferonem i rybawiryną może być kontynuowane przez kolejne 12 tyg. [Klasa I, Poziom B]. • 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 peginterferon 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 peginterferon 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 peginterferon alfa 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"> • Inhibitory proteazy powinny być stosowane w pełnych zalecanych dawkach albo ich stosowanie powinno zostać przerwane [Klasa I, Poziom A]. • U pacjentów zakażeni 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 peginterferonem i rybawiryną w standardowych dawkach przez 48 tyg. [Klasa I,
--	--	--	--

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			<p>Poziom B].</p> <p><u>Subpopulacje, w których nie zalecono stosowania inhibitorów proteazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakażeni genotypem 1, należący do następujących subpopulacji, powinni być leczeni <u>peginterferonem alfa (lub – w niektórych przypadkach, interferonem alfa) z 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]. <p>U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny może być prowadzona <u>monoterapia peginterferonem alfa</u> [Klasa I, Poziom A].</p>
<p>AASLD, USA 2011 [AASLD 2011]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Nie podano.</p> <p>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.</p> <p>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 inhibicję replikacji genotypu 1 HCV i wyraźnie poprawiły odsetki SVR w grupach wcześniej 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 inhibitorów proteazy z peginterferonem i rybawiryną ogranicza selekcję opornych szczepów i zwiększa odsetek odpowiedzi wirusologicznych. <p><u>Rekomendacje dotyczące wcześniej nieleczonych pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Telaprewir lub boceprewir, stosowane w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, zalecono jako terapie optymalne dla przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV [Klasa I, Poziom A] • Boceprewir i telaprewir nie powinny być stosowane w monoterapii, bez peginterferonu alfa i rybawiryny dawkowanej na podstawie wagi 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 peginterferonem alfa i rybawiryną, są rekomendowane pacjentom, u których nastąpił nawrót wirusologiczny lub, u których wystąpiła częściowa odpowiedź w poprzednim kursie leczenia standardowym interferonem alfa lub peginterferonem alfa w połączeniu lub bez rybawiryny [Klasa 1, Poziom A] • Ponowne leczenie <u>telaprewirem</u>, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną można rozważyć u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym interferonem alfa lub peginterferonem alfa 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: <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], • Pacjenci poddani re-terapii <u>boceprewirem</u> z peginterferonem alfa 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 peginterferonem alfa 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 (peginterferon alfa + rybawiryna), jak i w terapii

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			trójlekowej 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].
EASL, Europa 2011 [EASL 2011] <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano. Każdy z autorów wymienił potencjalne źródła konfliktu interesów. [UWAGA: Wytuczne wydano po zakończeniu badań III fazy ale przed rejestracją telaprewiru i boceprewiru w UE i USA]	Postępowanie w ostrych i przewlekłych zakażeniach HCV	Rekomendacje oparte na dowodach naukowych. Jakość dowodów naukowych i siłę rekomendacji sklasyfikowano w systemie GRADE. <u>Jakość dowodów:</u> A: wysoka – niskie prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią pewność oszacowania efektu zdrowotnego; B: umiarkowana – Jest prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczący wpływ na pewność oszacowania efektu i mogą to zmienić oszacowanie; 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. <u>Rekomendacja:</u> 1: Silna – Czynniki determinujące siłę rekomendacji obejmują jakość dowodów, przypuszczalne wyniki ważne dla pacjenta i koszty; 2: Słaba – Różnicowanie preferencji i wartości lub większa niepewność; rekomendacja podjęta z mniejszą pewnością, przy wyższych kosztach lub zużyciu zasobów.	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. Na rejestrację nowych terapii, w tym inhibitorów proteazy HCV w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, powinni oczekiwać pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (nie powinni być poddawani re-terapii [A2]). Oczekiwanie na terapię trójlekową powinno być również rozważone w przypadku pacjentów zakażonych genotypem 1 z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby. Nowe leki (w tym telaprewir i boceprewir) powinny być stosowane wyłącznie zgodnie z charakterystykami. Z nowymi terapiami mogą wiązać się następujące wyzwania: <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 peginterferonu 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 przerywania podawania leku przeciwwirusowego lub całej terapii; dotychczasowe działania niepożądane związane z podawaniem inhibitorów proteazy. Wytuczne zostaną zrewidowane po rejestracji nowych terapii.
<i>Prescrire International</i> , 2012 <u>Źródła finansowania:</u>	Ocena nowego leku – boceprewir – pod względem efektywności klinicznej, działań niepożądanych, stosunku korzyści do ryzyka i wygody stosowania	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.	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ogólna: „a real advance”, tj. lek jest istotną innowacją w terapii, z jego stosowaniem wiążą się jednak istotne ograniczenia W dwóch badaniach porównawczych, jedno – w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów, drugie – w populacji pacjentów po niepowodzeniu standardowej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, wykazano, że dodanie boceprewiru wyraźnie zwiększa odsetek SVR, przy akceptowalnych działaniach niepożądanych – co jest wystarczającym uzasadnieniem dodawania boceprewiru do terapii standardowej, do czasu przeprowadzenia badań z dłuższym okresem obserwacji, obejmujących klinicznie istotne punkty końcowe <u>Stosowanie boceprewiru jest uzasadnione zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i po niepowodzeniu standardowej terapii</u> Wpływ na ograniczenie chorobowości związanej z przewlekłym WZW C i śmiertelności nie jest znany

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących refundacji boceprewiru 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 boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW-C, przy czym w kilku przypadkach z ograniczeniami przede wszystkim zawężającymi populację docelową lub z powodu wysokiej ceny leku (Tabela 58).

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla boceprewiru w przewlekłym WZW C, genotyp 1

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>NICE (Anglia, Walia), kwiecień 2012 NICE TA253</p>	<p>Boceprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1</p>	<p><u>Zalecenia</u> Boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną <u>jest zalecany</u> jako opcja w leczeniu przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV, u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie byli uprzednio leczeni lub • po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Boceprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną <u>ma wyższą efektywność kliniczną niż peginterferon alfa z rybawiryną</u> bez telaprewiru w wywoływaniu SVR u wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych pacjentów, bez względu na wyjściowy stopień zwłóknienia wątroby. • Wartości ICER oszacowane w analizie podstawowej, dla boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w populacji osób wcześniej nieleczonych (11 601 £/QALYG) i uprzednio leczonych pacjentów (2 909 £/QALYG) nie wykazywały wrażliwości na zmiany założeń w analizie wrażliwości i pozostawały poniżej wartości 20 000 funtów/zyskane QALY, co wskazuje, że leczenie boceprewirem stanowi kosztowo-efektywne zużycie zasobów NHS, w terapii pacjentów z genotypem 1 przewlekłego WZW C. <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 trudności, jakich doświadczają pacjenci w ramach obecnie dostępnych terapii i uznał, że potrzebne są kolejne opcje leczenia przewlekłego WZW C, genotyp 1. • Ze strony pacjentów komitetowi zgłoszono, że objawy przewlekłego WZW C, genotyp 1 i działania niepożądane leczenia wywierają istotny wpływ na życie codzienne. Wymieniano obawę przed długoterminowymi konsekwencjami progresji choroby i przed zakażeniem innych osób (co w szczególności dotyczy kobiet w wieku rozrodczym). Podkreślono, że jakkolwiek leczenie jest długie i uciążliwe, pacjenci akceptują te ujemne strony terapii, w zamian za możliwość uzyskania SVR. Komitet, po zapoznaniu się z problemami życia z WZW C, genotyp 1, uznał, że metody leczenia pozwalające na uzyskanie SVR (traktowanej jako ekwiwalent wyleczenia), które w konsekwencji pozwalają ograniczyć transmisję zakażenia HCV, mają istotne znaczenie. • W odniesieniu do danych klinicznych przedstawionych przez wnioskodawcę Komitet zauważył liczne różnice pomiędzy schematami badań a warunkami dopuszczenia boceprewiru do obrotu w Wielkiej Brytanii, ma również wątpliwości co do stopnia pewności wyników retrospektywnych analiz przeprowadzonych przez producenta w subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych na podstawie ChPL. Zasadniczo jednak Komitet przyjął wniosek, że badania są właściwe dla dokonania oceny boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1 i mają zastosowanie do wnioskowania o wynikach leczenia w Wielkiej Brytanii. • W związku z niedostateczną reprezentacją w badaniach pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, Komitet uznaje, że wyniki leczenia w tej podgrupie pacjentów nie mogą być wiarygodnie ocenione. • W odniesieniu do wyników terapii wcześniej nieleczonych pacjentów (populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby) Komitet uznał, że boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest bardziej skuteczny od terapii samym peginterferonem alfa z rybawiryną w indukowaniu SVR u pacjentów wcześniej nieleczonych, niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. • W odniesieniu do wyników terapii pacjentów uprzednio leczonych Komitet zauważył, że zastosowanie schematu z udziałem boceprewiru skutkowało wyższym odsetkiem SVR niż terapia standardowa. Zauważono również, że pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na poprzednie leczenie (<i>null responders</i>) byli wykluczani z badań III fazy, jednak zaakceptowano wyniki estymowane w tej grupie pacjentów przez wnioskodawcę, mając na uwadze wyniki badania II fazy PROVIDE, w którym odpowiedź na boceprewir odnotowano u podobnego odsetka pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe w grupie kontrolnej wcześniej prowadzonego badania klinicznego. Konkludując Komitet uznał, że boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest skuteczniejszy klinicznie od samego peginterferonu alfa z rybawiryną w indukcji SVR w terapii uprzednio leczonych pacjentów, łącznie z pacjentami, u których poprzednio nie

		<p>uzyskano odpowiedzi na leczenie (<i>null responders</i>) i niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komitet uznał, że SVR u pacjenta bez wyrównanej marskości wątroby można zasadniczo uznać za ekwiwalent wyleczenia; może wywierać również pozytywny efekt na poziomie populacyjnym, poprzez zmniejszenie ryzyka transmisji zakażenia HCV. • Komitet uznał, że niepożądane reakcje związane ze stosowaniem boceprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryną były zasadniczo możliwe do zaakceptowania oraz, że obecnie nie ma danych jednoznacznie wskazujących, że zmniejszenie dawki rybawiryny nie jest akceptowalną strategią postępowania w przypadkach niedokrwistości w terapii boceprewirem [niektóre badania przemawiają na korzyść stosowania erytropoetyny, w innych nie wykazywano różnicy pomiędzy stosowaniem erytropoetyny a zmniejszaniem dawki rybawiryny]. • Komitet uznał, że nie ma wystarczających danych, pozwalających określić rolę oceny polimorfizmu IL-28B i nie jest obecnie możliwe przewidzenie na tej podstawie podgrup pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy mogliby odnieść szczególne korzyści z leczenia boceprewirem. • W odniesieniu do modelu ekonomicznego przedstawionego przez wnioskodawcę Komitet uznał, że model ściśle odpowiada wymaganiom NICE stawianym modelom ekonomicznym [NICE <i>reference case for economic analysis</i>] i można go zaakceptować jako podstawę oceny efektywności kosztów boceprewiru. • Komitet uznał, że jakkolwiek wyjściowy rozkład stopnia zwłóknienia wątroby w modelu ekonomicznym producenta nie odpowiada ściśle rozkładowi tej cechy w populacji pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii, fakt ten ma minimalny wpływ na dokładność oszacowań współczynników efektywności kosztów boceprewiru. • Komitet uznał, że modelowanie efektywności kosztów boceprewiru w subpopulacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest obciążone znaczną niepewnością, w związku z czym uznał, że miarodajne decyzje dotyczące stosowania boceprewiru w ramach NHS powinny być podejmowane na podstawie wyników modelowania w całej populacji pacjentów, bez względu na wyjściowy stopień zwłóknienia wątroby (tj. F0-4 w skali Metavir), zarówno dla wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych pacjentów. • Komitet uznał za akceptowalne zastosowane w modelu producenta: prawdopodobieństwa przejścia, wartości użyteczności i dyskontowanie. • Komitet zgodził się, że nie wszystkie korzyści zdrowotne z zastosowania boceprewiru zostały uwzględnione w oszacowaniu QALY, jednak zostały one wzięte pod uwagę przez Komitet. • Komitet przyjął wniosek, że wartości ICER, oszacowane w podstawowym wariantcie analizy dla boceprewiru, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu do samego peginterferonu alfa z rybawiryną, w leczeniu pierwszej linii (11 601 £/QALY) i pacjentów uprzednio leczonych (2 909 £/QALY) nie są wrażliwe na zmiany założeń w analizie wrażliwości i oznaczają, że boceprewir stanowi kosztowo-efektywne zużycie zasobów NHS, w terapii pacjentów z genotypem 1 przewlekłego WZW C. W związku z tym Komitet zarekomendował boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jako opcję w leczeniu przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV, u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, którzy byli uprzednio leczeni lub u których poprzednie leczenie się nie powiodło. • Rozważając stosowanie boceprewiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, Komitet uznał, że – jakkolwiek pacjenci z HIV nie byli reprezentowani w badaniach rejestracyjnych – bazując na obecnie dostępnych danych, brak jest przyczyn w ograniczaniu dostępności do leku tym pacjentom. Zauważono jednak, że w niektórych sytuacjach rybawiryna może wchodzić w interakcję z lekami stosowanymi u zakażonych HIV, powodując konieczność rewizji terapii.
PBAC (Australia), marzec 2012	<p>Boceprewir, 200 mg, Victrelis; Ponowne rozpatrzenie wniosku o refundację w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych*, we wskazaniu: w leczeniu przewlekłego WZW C, u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu jednej wcześniejszej terapii przewlekłego WZW C z udziałem interferonu alfa (pegyłowanego lub niepegyłowanego), spełniających dodatkowe, określone kryteria.</p>	<p>Zalecenia: 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 boceprewirem.</p> <p>Uzasadnienie: Wg PBAC stosunek kosztów do efektów zdrowotnych jest nieakceptowalnie wysoki i obciążony niepewnością, podobnie jak szacowany wpływ na budżet. PBAC zauważa, że głównym źródłem niepewności w modelu ekonomicznym są dane wejściowe; jednocześnie PBAC wziął pod uwagę, że lepsze dane wejściowe nie są obecnie dostępne. PBAC miał również na uwadze, że potrzebne są dodatkowe opcje leczenia przewlekłego WZW C oraz uwzględnił uwagi <i>Australian Liver Association, Australasian Society for HIV Medicine i Australasian Society for Infectious Diseases</i> odnośnie do miejsca boceprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC odnotował, że boceprewir jest obecnie [tj. w momencie powtórnego rozpatrywania wniosku] zarejestrowany w Australii i że

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

<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 • Pacjenci nieleczeni wcześniej z udziałem interferonu (pegylowanego lub niepegylowanego). Prowadzone w akredytowanym ośrodku leczenie przewlekłego WZW C w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, którzy nie byli uprzednio leczeni interferonem alfa lub peginterferonem alfa z powodu WZW C, spełniający wszystkie, następujące kryteria: (1) Udokumentowane, przewlekłe zakażenie genotypem 1 HCV (powtórzony, pozytywny wynik testu wykrywającego przeciwciała anty-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. Warunkiem kontynuacji leczenia boceprewirem po pierwszych 20 tygodniach jest nieobecność HCV RNA w osoczu (test na obecność HCV RNA, metoda jakościowa), w 24. tyg. terapii. • Pacjenci, u których nie powiodła się jedna próba wcześniejszego leczenia opartego na interferonie (niepegylowanym lub pegylowanym). Pacjenci nieleczeni wcześniej z udziałem interferonu (pegylowanego lub niepegylowanego). Prowadzone w akredytowanym ośrodku leczenie przewlekłego WZW C w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, pacjentów w wieku 18 lat i 	<p>wnioskowane wskazanie różni się od ChPL, w której zaleca się wydłużenie terapii pacjentów z marskością wątroby oraz pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (<i>null responders</i>) do 44 tygodni oraz przeprowadzenie dodatkowego badania HCV RNA, metodą jakościową, w 24 tygodniu leczenia pacjentów uprzednio leczonych oraz pacjentów z marskością wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBAC wziął pod uwagę, że brak dowodów efektywności klinicznej boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie z udziałem interferonu lub peginterferonu pozostaje obszarem niepewności klinicznej, jak również źródłem niepewności w ogólnej ocenie efektywności kosztów boceprewiru. • Zauważono i wzięto pod uwagę zmiany wprowadzone w modelu ekonomicznym (w rekomendacji szczegółowo omówiono przedstawiony model). • Wzięto pod uwagę zaproponowane przez wnioskodawcę obniżenie ceny boceprewiru, skutkujące obniżeniem wartości ICER, które pozostały w zakresie 15 tys. – 45 tys. dol. australijskich/QALY w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych (z uwzględnieniem 44 tyg. terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie i pacjentów z marskością wątroby, zgodnie z ChPL). • Wg PBAC oszacowanie zużycia zasobów i związane z nimi oszacowanie wpływu na budżet PBS są obciążone znaczącą niepewnością. Oszacowanie poziomu konsumpcji boceprewiru uznano za niepewne, biorąc pod uwagę aktualne ograniczenia infrastruktury leczenia HCV w Australii oraz oczekiwane w nieodległej przyszłości gwałtowne zmiany w terapii zakażeń HCV. • PBAC zwrócił uwagę na dostępność na prywatnym rynku testów wykrywających genotyp (IL)28B (genotypy CC, CT i TT). Genotyp IL28B może różnicować wyniki leczenia boceprewirem, co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z oceną efektywności kosztów. • Kolejnym, dodatkowym źródłem niepewności jest możliwość zlecenia przez klinicystów dodatkowego badania HCV RNA metodą ilościową w 4 tyg. leczenia. Konieczność takiej oceny nie wynika z ChPL, w związku z czym taka możliwość nie została uwzględniona w rozpatrywanym wniosku.
---	---

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	<p>starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, którzy zostali wcześniej poddani nie więcej jednej próbie leczenia z udziałem interferonu alfa lub pegylowanego interferonu alfa z powodu WZW C, spełniający wszystkie następujące kryteria:</p> <p>(1) Udokumentowane, przewlekłe zakażenie genotypem 1 HCV (powtórzony, pozytywny wynik testu wykrywającego przeciwciała anty-HCV i HCV RNA);</p> <p>(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.</p> <p>Warunkiem kontynuacji leczenia boceprewirem po pierwszych 8 tygodniach jest nieobecność HCV RNA w osoczu (test na obecność HCV RNA, metoda jakościowa), w 12 tyg. terapii.</p>	
<p>CADTH - CDEC (Kanada), styczeń 2012</p>	<p>Boceprewir (Victrelis), wskazanie: przewlekłe WZW C</p>	<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 peginterferonem alfa 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, • tylko jeden kurs leczenia (44 tygodni). <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W trzech podwójnie zaślepionych badaniach z randomizacją, porównujących placebo z boceprewirem, każdą z interwencji w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, w grupach leczonych boceprewirem odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła SVR; korzyść z zastosowania boceprewiru obserwowano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów, u których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na poprzednie leczenie lub, u których wystąpił nawrót zakażenia po uprzednim leczeniu peginterferonem alfa i rybawiryną. 2. Przy proponowanej cenie koszt boceprewiru kształtuje się w zakresie 25 200-46 200 dol. kanadyjskich za jeden 24-44 tyg. cykl terapii, bez uwzględnienia kosztu peginterferonu alfa, rybawiryny i erytropoetyny. Oszacowania efektywności kosztu boceprewiru były obciążone znaczną niepewnością. Po przeliczeniu wyników, po wprowadzeniu konserwatywnych wartości wejściowych, oszacowania kosztu dodatkowego QALY przekroczyły 100 tys. dol. kanadyjskich, w szczególności w leczeniu pacjentów z mało zaawansowanym zwłóknieniem wątroby. <p>Komitet zauważył ponadto, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt boceprewiru znacznie przekracza koszty inhibitorów proteazy stosowanych w innych wskazaniach. • Wg Komitetu leczenie uzależnione od odpowiedzi (RTG) jest schematem o większej efektywności kosztów od pełnego cyklu terapii

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

		<p>(boceprewir podawany przez 44 tyg.) u pacjentów, w przypadku których leczenie w schemacie RTG jest właściwe.</p> <ul style="list-style-type: none"> W ChPL zaleca się przerwanie terapii u wszystkich pacjentów, u których wystąpi: <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA >100 j.m./ml w 12 tyg. leczenia lub potwierdzona wiremia HCV RNA w 24 tyg. leczenia. Z badań klinicznych wykluczano pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV. Nie przeprowadzono RCTs pozwalających ocenić kliniczne korzyści z powtarzania cykli leczenia boceprewirem u pacjentów z przewlekłym WZW C.
HAS (Francja), grudzień 2011	Victrelis (boceprewir), 200 mg, we wskazaniu: leczenie przewlekłego WZW C, spowodowanego zakażeniem genotypem 1 HCV, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, dorosłych pacjentów, z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	<p><u>Zalecenia:</u> Pozytywnie zaopiniowano wniosek o włączenie boceprewiru do wykazu leków refundowanych; jednocześnie zalecono ponowną ocenę kliniczną po upływie roku od wydania omawianej rekomendacji. Poziom refundacji: 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dodanie boceprewiru do peginterferonu alfa z rybawiryną spowodowało zwiększenie odsetka SVR (niewykrywalna wiremia w 24 tygodniu od zakończenia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych: 66% <i>versus</i> 38% (p <0,0001); u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych: 67% <i>versus</i> 21% (p <0,0001). <p>Zdarzenia niepożądane, najczęściej zgłaszane u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną były podobne (z wyjątkiem zaburzeń smaku) do związanych z leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną, z wyjątkiem wyższej częstości zaburzeń smaku. Dodanie boceprewiru do leczenia peginterferonem alfa z rybawiryną zwiększa częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
SMC (Szkocja), wrzesień 2011 SMC No. (723/11)	Boceprewir 200 mg (Victrelis), przewlekłe WZW C, genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni	<p><u>Zalecenia:</u> Zaakceptowany do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów, przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu rejestracyjnym III fazy dodanie boceprewiru do aktualnej terapii standardowej wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV, spowodowało znaczący wzrost proporcji pacjentów, u których uzyskano SVR.</p>
SMC (Szkocja), wrzesień 2011 SMC No. (722/11)	Boceprewir 200 mg (Victrelis), przewlekłe WZW C, genotyp 1, pacjenci uprzednio leczeni	<p><u>Zalecenia:</u> Zaakceptowany do stosowania w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu dorosłych pacjentów, przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</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>
GMMMG (Wielka Brytania – Greater Manchester), listopad 2011	Boceprewir i telaprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu poprzedniej terapii.	<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 negocjacjom 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 wcześniej

		<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. • 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 wcześniej 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), lipiec 2011	<p>Boceprewir, 200 mg, Victrelis; wniosek o refundację w ramach Programu Leków Wysokospecjalistycznych*, we wskazaniu: w leczeniu przewlekłego WZW C, u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu jednej wcześniejszej terapii przewlekłego WZW C z udziałem interferonu alfa lub peginterferonu alfa, spełniających dodatkowe, określone kryteria.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> odrzucić wniosek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> efektywność kosztów obciążona znaczną niepewnością; przedkładane w przyszłości analizy powinny uwzględniać obszary niepewności wskazane w rekomendacji, w tym powikłania przewlekłego WZW C.</p> <p>W rekomendacji wskazano ponadto, że wg PBAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przedstawione dowody naukowe wspierają twierdzenie wnioskodawcy, że boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest skuteczniejszy od peginterferonu alfa z rybawiryną w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był wzrost prawdopodobieństwa uzyskania SVR w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przewlekłym WZW C, genotyp 1 oraz w terapii pacjentów uprzednio leczonych, u których wystąpiła wcześniej odpowiedź na leczenie z udziałem peginterferonu [tj. z wyłączeniem <i>null responders</i> – przyp. APa]; • wnioskowane wskazanie nie wykluczało pacjentów, u których we wcześniejszym leczeniu nie odnotowano odpowiedzi na leczenie interferonem (<i>null responders</i>), natomiast pacjentów takich wykluczono z badania klinicznego przedstawionego jako dowód skuteczności boceprewiru u pacjentów uprzednio leczonych; tym samym PBAC stwierdza, że zaprezentowane dowody efektywności klinicznej dla tej populacji nie w pełni odpowiadają wnioskowanemu wskazaniu; wg PBAC włączenie grupy pacjentów niereagujących na interferon mogłoby spowodować, że boceprewir działałby w leczeniu tych pacjentów jako monoterapia (ze względu na brak reakcji pacjenta na skojarzony z nim interferon) – co zwiększa ryzyko rozwoju szczepów wirusa opornych na boceprewir; • boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną ma gorszy profil bezpieczeństwa od terapii dwulekowej peginterferonem alfa i rybawiryną; zwrócono uwagę na zwiększenie częstości niedokrwistości w grupach leczonych z udziałem boceprewiru w dwóch z przedstawionych badań oraz na większą częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i większą częstość ciężkich działań niepożądanych, w jednym z badań; • w odniesieniu do przedłożonego modelu użyteczności kosztów za niezasadne uznano pominięcie w modelu powikłań przewlekłego WZW C; PBAC zgadza się z oceną ekonomicznego komitetu doradczego, że oszacowanie ICER w horyzoncie przekraczającym 20 lat jest obciążone znaczną niepewnością, dodatkowo powiększoną przez oczekiwane w nieodległej przyszłości postępy w leczeniu WZW C;

		ograniczenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat w przybliżeniu podwaja ICER; koszty leczenia działań niepożądanych powinny być uwzględnione w modelu; ponadto w modelu nie uwzględniono możliwości nawrotu zakażenia; reasumując – efektywność kosztów boceprewiru jest niepewna.
--	--	--

* - 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

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

- raport ERG dla NICE (Mendes 2011), zawierający szczegółowe wyniki weryfikacji analiz przedłożonych przez producenta boceprewiru 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

Tabela 59. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania i finansowania boceprewiru 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 wcześniej 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, wcześniej nieleczonych. Rekomendowane również u uprzednio leczonych pacjentów, w określonych przypadkach. W grupie <i>null responders</i> zalecono wyłącznie telaprewir (z badań klinicznych boceprewiru wykluczano takich pacjentów)
	Europa	EASL, 2011	?			Wytyczne wydane <u>przed</u> rejestracją inh bitorów proteazy serynowej – uwagi dotyczące przewidywanych zmian w leczeniu. Zapowiedziana kolejna rewizja, w związku z rejestracją.
	Międzynar.	<i>Presc. Int.</i> , 2012	+			Stosowanie boceprewiru jest uzasadnione zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i po niepowodzeniu standardowej terapii
	UK – Anglia, Walia	NICE, 2012	+			Pierwsza linia i uprzednio leczenia
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2012		?		Pierwsza linia i uprzednio leczenia (po niepowodzeniu 1 terapii) Odroczyć decyzję, konieczne obniżenie ceny
	Kanada	CADTH, 2012		+		Pierwsza linia i uprzednio leczenia Warunki: ↓ceny, wiremia HCV RNA w ost. 6 mies., F2-F4, HIV-neg., 1 kurs (44 tyg.)
	Francja	HAS, 2011		+		Pierwsza linia i uprzednio leczenia Ponowna ocena po roku
	UK - Szkocja	SMC, 2011 (x2)	+			Pierwsza linia i uprzednio leczenia
	UK – Greater Manchester	GMMMG, 2011		+		Pierwsza linia i uprzednio leczenia, <u>z wyjątkiem</u> pacj. wcześniej nieleczonych, z wiremią <800 tys., bez istotnej ch. wątroby i HIV* Z dwóch dostępnych IP zasadniczo należy wybierać tańszy
	Australia	PBAC, 2011			+	Niepewność zw. z oceną efektywności kosztów

* 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 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Victrelis jest finansowany w [REDACTED] krajach UE i EFTA (dla pozostałych [REDACTED]). Najczęściej lek jest

Rozpatrywany lek jest finansowany [REDACTED]

³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 61. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania boceprewiru w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW-C

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	<p>Wśród osób nieleczonych, po dołączeniu boceprewiru do standardowej terapii (pegylowane interferony, rybawiryny), skuteczność wzrosła od nieprzekraczającej 50% do około 70% . Wśród chorych z niepowodzeniem terapeutycznym, po dołączeniu boceprewiru, skuteczność wzrosła od nieprzekraczającej kilku lub kilkunastu procent (zależnie od typu nieskutecznej terapii) do ponad 80%. Ponadto „analiza farmakoeconomiczna 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 pegylovanego interferonu i rybawiryny. Dotyczy to obu wskazań (...)”.</p>
[REDAKTOWANE]	<p>Gwarantuje wysoką skuteczność czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u:</p> <ul style="list-style-type: none"> -68% chorych dotychczas nie leczonych (40% aktualnie refundowana terapia standardowa), -75% chorych leczonych ponownie po nawrocie po uprzednim leczeniu (29% reterapia standardowa), -52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (7% reterapia standardowa), -50% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (39% terapia standardowa) , -59-71% chorych z niekorzystnym genotypem CT lub TT w ramach SNP rs 12979860 (33% terapia 27-28% standardowa), <p>Poprzez wyeliminowanie zakażenia HCV wyrażone uzyskaniem SVR zapobiega progresji choroby wątroby w kierunku marskości wątroby i raka pierwotnego wątroby wydłużając aktywność społeczną i zawodową osób zakażonych HCV</p> <p>Skuteczna eliminacja zakażeń HCV poprzez wysokie SVR powoduje znaczne obniżenie śmiertelności</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.</p>	<p>Ekspert nie zna takich powodów.</p>	<p>„Ze względu na niezwykle poprawę skuteczności leczenia (SVR) z wykorzystaniem boceprewiru w ramach terapii trójlekowej w stosunku do aktualnie finansowanej terapii dwulekowej jestem całkowicie przekonany o zasadności a nawet konieczności finansowania terapii trójlekowej z boceprewirem ze środków publicznych”.</p> <p>„O rozmiarze postępu jaki się dokona po wprowadzeniu tych leków do terapii zakażeń HCV jest fakt, że wyniki badań fazy 3 z zastosowaniem boceprewiru zostały opublikowane w formie 2 artykułów, które ukazały się w roku 2011 w najbardziej prestiżowym czasopiśmie medycznym – New England Journal of Medicine.”</p> <p>„Terapia trójlekowa z zastosowaniem boceprewiru 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. Została ona uwzględniona również w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010, a także w rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku 2011”.</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 nie zapewniających 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 boceprewiru 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 sprawczy u zdecydowanej większości zakażonych. Przez to możemy uchronić pacjentów przed rozwojem przewlekłych i zagrażających życiu następstw, które wpływają na aktywność rodzinną, zawodową i</p>

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

			<p>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 farmakoekonomicznych. (...)”</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 ok. 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 trwałe 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 replikacji HCV u pacjenta zakażeniem HCV daje korzyści w postaci zapobiegania rozwojowi powłok 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>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 szczególności 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 koinfekcją 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>
	<p>1. „Dotychczasowa skuteczność terapii dwulejkowej u pacjentów z LVL (niski ładunek wirusa) – SVR <65%; w terapii dwulejkowej pacjentów z HVL (wysoki ładunek wirusa) - SVR (trwała odpowiedź na</p>	<p>Ekspert nie dostrzegł takich powodów.</p>	<p>1. „Trzeba sobie zdawać sprawę, że do terapii opartej na PegIFN alfa/RBV z boceprewirem lub bez, kwalifikuje się jedynie ok. 17-26% zakażonych HCV (reszta nie spełnia kryteriów bezpiecznej terapii głównie PEGIFN).</p>

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

	<p>leczenie)<47% jednak w warunkach "real life" nie przekracza 40-44% niezależnie od ładunku wirusa. Dodanie boceprewiru znacząco zwiększa częstość SVR do ok. 75% 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 „naiwnych” 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 (brak szerszych obserwacji – są w toku ale wstępne wyniki dobre) u osób nieodpowiadających na leczenie (null responders)</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 dwulejkowej wyłącznie pegylowany interferon alfa2a lub 2b.</p> <p>7. 12 miesięczne leczenie poprzedzone fazą „led-in” (wyłącznie PeglNFalfa/RBV), umożliwia ocenę odpowiedzi wirusologicznej po 4 tyg. (RVR) i wyłapanie grupy ok. 10-14% leczonych, u których terapia trójlekowa nie będzie konieczna a znakomicie się sprawdzi terapia dwulejkowa (u tych skuteczność dwulejkowej ok.80%).</p> <p>8. Negatywizacja HCVRNA w 8 tyg. Umożliwai skrócenie terapii trójlekowej do 28 tyg.”</p>	<p>2. Dodanie boceprewiru 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. statyny).</p> <p>3. Ostatecznie terapia trójlekowa dalej nie zwiększa liczby pacjentów kwalif kujących się do leczenia, ale jednoznacznie zwiększa jej efektywność i to niezależnie od grupy leczonej (szczególnie 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 publikowanych danych większa efektywność terapii trójlekowej: społeczne, zdrowotnie i ekonomicznie jest efektywna kosztowo.</p> <p>5. Boceprewir w terapii trólekowej 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 szybko 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 zmniejszyłyby dostępność terapii) i możliwości finansowych Państwa; proponuje więc aby terapię trójlekowa opartą na boceprewirze (za kilka lat będą dostępne nowe, nawet niewymagające współterapii z Peglfn alfa/RBV) zarezerwowane dla: <ul style="list-style-type: none"> a. pacjentów nieleczonych z zaawansowanym włóknikiem b. wszystkich pacjentów zakażonych HCVG1 u których wystąpiło jakie kolwiek niepowodzenie terapeutyczne (reterapia samym PEGlfnalfa/RBV ma mały sens praktyczny i ekonomiczny) c. jest oczywistym, że pacjenci z allelem IL28 TT maja mniejszą skuteczność terapii dwulejkowej, 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 boceprewiru ze środków publicznych. Eksperci podkreślają wysoką skuteczność kliniczną terapii trójlekowej z boceprewirem (zmniejszającą zachorowalność, śmiertelność oraz progresję choroby, a także potencjalną możliwość skrócenia terapii) oraz jej znaczenie epidemiologiczne. Eksperci 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 boceprewiru 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 włóknikiem wszystkich pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 po niepowodzeniu terapeutycznym oraz pacjentów z allelem IL28TT niezależnie od stopnia włóknienia.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 62. Opinia [redacted] w sprawie finansowania boceprewiru w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW-C

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych
<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 zrehabilitowania strat zdrowotnych powinni oni otrzymać najlepsze możliwe leczenie o najwyższej skuteczności. Nie ma szczepionki, która mogłaby uchronić przed zakażeniem wirusem HCV.”</p> <p>„Chorzy nieskutecznie leczeni wciąż stanowią źródło zagrożenia dla innych osób.”</p> <p>„Dla wielu chorych nowa trójlewkowa 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 trójlewkowej 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 wyniku 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 skutków ubocznych. 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 trójlewkową, w której szanse na pozbycie się wirusa rosną nawet do 80%. Osoby decydujące się na leczenie przeciwwirusowe wolałyby, aby ich roczny trud (tyle trwa aktualnie oferowana terapia) niósł za sobą większą szansę na zakończenie terapii sukcesem.”</p>
Argumenty przeciw finansowaniu
<p>Przedstawiciel Fundacji nie zna takich.</p>
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>„Leczenie boceprewirem powinno być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>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 chory 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 trójlewkowej dla wszystkich potrzebujących pacjentów. Apeluję o umożliwienie leczenia terapią trójlewkową również nowo zdiagnozowanych pacjentów, gdyż wydaje się nieetycznym proponowanie terapii skutecznej u 40- 50% osób leczonych, gdy wiadomo, że istnieje leczenie istotnie zwiększające szansę na pozbycie się wirusa - za pomocą trójterapii. 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 szanse skrócenia czasu trwania terapii z 48 tygodni do 24 nawet u 60% leczonych pacjentów.</p> <p>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>
Konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na przewlekłe WZW-C
<p>„Dla osoby zakażonej wirusem HCV pierwszym najbardziej dotkliwym cierpieniem jest strach i obawa o najbliższych, związana z uświadomieniem sobie, iż jest się zakażonym wirusem, którym można zakazić bliskich. Człowiek zakażony żyje w ogromnym lęku o najbliższą rodzinę, czuje się wyobcowany. Często jest tak, że rodzina i bliscy odsuwają się od niego, dochodzi do rozpadu związków, młodzi ludzie, którzy są</p>

zakażeni przeżywają dramat obawiając się, iż nie będą mogli założyć rodziny. Na szczęście w rzeczywistości do zakażeń rodzinnych wirusem HCV nie dochodzi tak łatwo i często. Jednakże nie zmienia to faktu, iż otoczenie woli unikać kontaktu z osobą zakażoną. Rzadko można się spotkać z pełnym wsparciem i akceptacją, a częściej ze stygmatyzacją. W efekcie u osoby zakażonej występuje ogromny spadek jakości życia nie ty ko wywołany dolegliwościami związanymi z uszkodzeniem wątroby i działaniem wirusa (ciągłe zmęczenie, zaburzenia koncentracji, rozdrażnienie, bóle stawów, dolegliwości gastryczne), ale również w postaci obniżenia nastroju a nawet depresji. Diagnoza HCV powoduje znaczne zmiany w stylu życia związanych z zakażeniem (stosowanie określonej diety, zmian w życiu płciowym).

Osoba zakażona czuje się wyalienowana. Częściej korzysta ze zwolnień lekarskich. Do czasu wyleczenia musi się liczyć z kontrolowaniem swojego stanu zdrowia w poradni chorób zakaźnych oraz u innych specjalistów, którzy zajmują się chorobami wywołanymi przewlekłym zapaleniem wątroby.

Z medycznego punktu widzenia najbardziej dotkliwą konsekwencją zakażenia wirusem HCV są: marskość wątroby, niewydolność wątroby oraz nowotwór wątroby. Osoby, u których wystąpią te późne skutki zakażenia są zmuszone do rezygnacji z pracy zawodowej. Stają przed wyzwaniem zakupu leków związanych z leczeniem wyżej wymienionych następstw zakażenia. Nierzadko muszą przejść transplantację wątroby. Chorzy ci cierpią na wodobrzusze, na żylaki przełyku, które cechują się bardzo wysoką śmiertelnością. W razie pęknięcia żylaka przełyku, jeśli chory nie dotrze na czas do szpitala, umiera w wyniku wykrwawienia .

Zakażenie wirusem HCV bardzo często jest powodem skrócenia długości życia i chorzy mający tego świadomość przeżywają ogromny stres psychiczny obawiając się, że przedwcześnie pozostawią swoich najbliższych, często jeszcze nieletnie dzieci.

Osoby z wirusem HCV, które przeszły nieskuteczne leczenie za pomocą terapii dwulekowej ciągle w nadziei oczekują na postęp w medycynie i na cud wyleczenia, śledzą doniesienia naukowe w Internecie, poszukują informacji i żyją w wiecznej obawie, że postęp choroby może spowodować, że nie dożyją ponownego leczenia. Dlatego z tak wielką nadzieją, napięciem i niecierpliwością pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oczekują na udostępnienie im leczenia trójlekową. Ten niepokój, niepewność stanowią niejednokrotnie największą torturę dla pacjentów.

Dużym problemem osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C jest ponoszenie wysokich kosztów leków bez recepty: osłonowych, wspierających pracę wątroby, które zakupują sami bez żadnej refundacji. W skali roku są to poważne kwoty, na które wielu chorych po prostu nie stać. Również w Polsce nie są refundowane nieinwazyjne metod badania stanu wątroby (f broscan , fibrotest). Odejście od bolesnej i związanej z hospitalizacją biopsji wątroby pozwalałoby nie ty ko na uniknięcie bólu chorego ale również wiązałoby się z bardzo dużymi oszczędnościami środków publicznych."

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., kod EAN: 5909990896325, 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 [REDACTED].

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. hepatitis C virus), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez powyżej 6. miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje zmiany martwiczo-zapalne. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. 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.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, której celem była ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii składającej się z boceprewiru (BOC) w skojarzeniu z terapią podstawową (pegylowanym interferonem i rybawiryną) w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym jest HCV o genotypie 1. Do analizy podstawowej wnioskodawca włączył cztery RCT: badanie II fazy SPRINT-1 i III fazy SPRINT-2 dla populacji nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo oraz badania III fazy: RESPOND-2 i P05685 dla populacji z częściowym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe oraz z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy post-hoc oraz dołączył jedno badanie obserwacyjne i jedno RCT (opublikowane w formie abstraktu) dla wybranych subpopulacji, ponieważ populacja biorąca udział w RCT jest szersza niż populacja docelowa określona projektem programu lekowego (pacjenci z wirusem o genotypie 1 o stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera powyżej 2, w tym tzw. *null-responders*, a wcześniej nieleczonych dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T; brak wyłączenia pacjentów z koinfekcją HIV). Ponadto schematy dawkowania leków z badań nie były identyczne jak w ChPL (a tym samym w programie lekowym).

Na podstawie analizy dla populacji szerzej zdefiniowanej niż populacja docelowa można stwierdzić **przewagę skuteczności terapii z boceprewirem nad terapią podstawową** ze względu na następujące punkty końcowe:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – we wszystkich schematach dawkowania zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ($1,5 < RB < 1,99$), jak i wcześniej leczonych ($2,76 < RB < 3,07$), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z SVR w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;
- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT) – we wszystkich schematach dawkowania zarówno u pacjentów uprzednio nieleczonych ($1,35 < RB < 1,75$), jak i wcześniej

leczonych ($1,77 < RB < 2,46$), przy czym różnica w RB wynikała przede wszystkim z wyższego odsetka z EOT w grupie kontrolnej u pacjentów uprzednio nieleczonych;

- nawrót choroby – w populacji uprzednio nieleczonej (prócz schematu PR4/PRB24) ($0,12 < RR < 0,42$) oraz dla wszystkich schematów u pacjentów wcześniej leczonych ($0,35 < RR < 0,48$).

Analiza dodatkowa (post-hoc) dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej wykazała, że:

- dla pacjentów uprzednio nieleczonych:
 - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej statystycznie istotnie (i.s.) zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT, podczas gdy u pacjentów z genotypem CC dodanie boceprewiru do schematu leczenia PR nie przyniosło dodatkowej korzyści – podgrupę tą charakteryzuje wysokie prawdopodobieństwo SVR w wyniku terapii standardowej,
 - dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2 w skali Metavir, a u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano i.s. różnic,
- dla pacjentów uprzednio leczonych dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2, a także u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]); w przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był nieistotny statystycznie.

Na podstawie włączonego dodatkowo RCT, którego wyniki dostępne są w formie abstraktu, można stwierdzić, że dodanie boceprewiru do terapii podstawowej i.s. zwiększa prawdopodobieństwo EOT (RB = 2,17 [1,25; 3,78]) u pacjentów wcześniej nieleczonych z koinfekcją HIV. Zaś na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego wykazano, że po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego u 38% pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej (czyli u tzw. *null-responders*) zaobserwowano SVR, odsetek EOT wynosił 47%, natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów.

Należy zauważyć, że na podstawie RCT odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacji identycznej ze zdefiniowaną w projekcie opisanego programu lekowego ani dla schematu dawkowania identycznego z dawkowaniem rejestracyjnym oraz zgodnym z programem lekowym. W populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW-C z genotypem 1, boceprewir charakteryzuje się wyższą skutecznością niż terapia standardowa.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca zidentyfikował tylko jedno długookresowe badanie dotyczące bezpieczeństwa, w którym obserwowano pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych faz I-III dla boceprewiru (lub narlaprewiru), nie przedstawiono jednak wyników z ww. badania. Wnioskodawca nie przedstawił innych badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru, które mogą być ciężkie, można zaliczyć: niedokrwistość, neutropenię, zmniejszony apetyt, niepokój, depresję, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, duszność, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, zmęczenie oraz gorączkę, zaś często (>1% i <10%) występujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie, to: zapalenie oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, leukopenię, małopłytkowość, odwodnienie, hiperglikemię, hipoestazję, parestezję, omdlenie, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia chorobę refluksową przełyku, guzki krwawnicze, ból pleców, ból kończyn, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie. Na podstawie analizy przeprowadzonej w oparciu o włączone RCT można stwierdzić, że:

- ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak w grupie kontrolnej (96-100%), a uzyskane wyniki były niezależne od czasu trwania terapii oraz wcześniejszej terapii interferonami,
- metaanaliza 3 badań wykazała i.s. wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 niż w grupie kontrolnej (RR = 1,57 [1,10; 2,25]; $NNH_{72 \text{ tyg.}} = 21$ [12; 85]), bez istotnej statystycznie heterogeniczności badań,
- w subpopulacji nieleczonej uprzednio interferonami nie stwierdzono i.s. różnic względem terapii podstawowej odnośnie do ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zaś w

subpopulacji obejmującej chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii interferonami odsetek osób przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku schematu PR4/PRB44 wynosił około 15% (od 12% do 17%) i był prawie 2-krotnie wyższy niż w schemacie PR4/PRB32+PR12, zakładającym krótsze stosowanie boceprewiru; w porównaniu z terapią podstawową oba schematy związane były ze wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia, przy czym w przypadku schematu PR4/PRB44 różnica była i.s., natomiast dla schematu PR4/PRB32+PR12 wynik był niejednoznaczny – nieistotny statystycznie dla parametru względnego (RR = 3,21 [0,74; 13,88]) oraz istotny dla parametru bezwzględnego (NNH = 18 [9; 830]),

- we wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej,
- w żadnym z badań, dla których dostępne były dane, nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do wystąpienia zgonu (we wszystkich grupach było to 0-1%).

Ponadto wykazano dla większości schematów dawkowania u pacjentów leczonych boceprewirem częstsze występowanie anemii, ciężkiej anemii, neutropenii, redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu ($<500/\text{mm}^3$), zaburzenia smaku, wymiotów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir w skojarzeniu z terapią standardową (peginterferon α i rybawiryna) w porównaniu z terapią dwulekową – standardową, u pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV o genotypie 1. Analizę przeprowadzono w warunkach polskich w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dodatkowo wnioskodawca podjął próbę przedstawienia oszacowania dla populacji zgodnej z proponowanym programem lekowym, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, a w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzontalnie przy pomocy kohortowego modelu Markowa. Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok.:

- **44,8 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **81,7 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **34,7 tys. zł** dla pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem rs 1297860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB24+PR20 vs PR48 i **58,9 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **39,5 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i ok. **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48;
- **32,0 tys. zł** dla pacjentów wcześniej leczonych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera dla schematu PR4/PRB32+PR12 vs PR48 i **40,4 tys. zł** dla schematu PR4/PRB44 vs PR48.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała największą zmienność wyniku w zależności od założeń dotyczących stopy dyskontowej oraz użyteczności stanów zdrowia, jednak w niewielu przypadkach (i tylko wśród chorych wcześniej nieleczonych dla schematu PR4/PRB44 vs PR48) prowadziło to do zmiany wniosku o opłacalności stosowania boceprewiru. W probabilistycznej analizie wrażliwości największą niepewnością, co do opłacalności, charakteryzuje się ponownie schemat PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji wcześniej nieleczonych. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progowej wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis waha się w zależności od populacji oraz od schematu dawkowania między 16 123 zł do 36 672,95 zł.

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę można uznać boceprewir za terapię opłacalną. Należy jednak zauważyć, że wprowadzenie do modelu nieco innych danych wejściowych (

) zwiększa wartość ICUR aż do 90%, powodując przekroczenie progowej opłacalności dla schematu PR4/PRB44 vs PR48 dla populacji i wyróżnionej subpopulacji wcześniej nieleczonych pacjentów. **Należy zatem mieć na uwadze, że wyniki analizy obciążone są niepewnością, do czego przyczynia się także brak RCT dla**

populacji odpowiadającej populacji docelowej oraz wykorzystujących schematy dawkowania zgodne z rejestracyjnymi.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

W analizie przyjęto, że liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia nowym lekiem wynosi [redacted] w roku 2013 oraz [redacted] w latach 2014 i 2015. Należy zaznaczyć, iż przedstawiona populacja nie jest oparta na wskaźnikach epidemiologicznych, lecz na liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia WZW-C w przeszłości oraz danych sprzedażowych dotyczących leków (peginterferonów oraz rybawiryny) stosowanych w terapii tej choroby. Populacja wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych może wynosić 230 tys. osób z przewlekłym WZW-C (bez uwzględnienia kryteriów kwalifikacji do programu). Populacja określona na podstawie liczby dotychczas zdiagnozowanych pacjentów z WZW-C wynosi 28 tys. Dane o skuteczności boceprewiru zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej natomiast dane kosztowe z analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji refundacji boceprewiru w ramach programu leczenia WZW-C należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika. W przypadku realizacji finansowanego z budżetu NFZ programu lekowego z zastosowaniem nowej technologii lekowej, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby w 2013 r. [redacted] natomiast w latach 2014 i 2015 po [redacted]

Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji programu wiążą się przede wszystkim z kosztem nabycia produktu leczniczego boceprewir (dodatkowe [redacted] w 2013 r. oraz po [redacted] w latach 2014 i 2015). Związane z stosowaniem nowej technologii lekowej skrócenie czasu terapii skutkuje zmniejszeniem kosztów ponoszonych na peginterferon α (w 2013 r. [redacted], w latach 2014 i 2015 po [redacted]) oraz diagnostykę (w 2013 r. [redacted], w latach 2014 i 2015 po [redacted]).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekserci zwrócili uwagę na brak odniesienia się do problemu leczenia terapią trójlekową chorych z koinfekcją HIV/HCV i HCV/HSV w proponowanym programie lekowym. Ponadto wątpliwości budzi fakt ograniczenia populacji wcześniej nieleczonych wyłącznie do genotypu IL28B TT, podczas gdy po zastosowaniu 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 boceprewiru – 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 boceprewirem.

Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących refundacji boceprewiru 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 boceprewiru 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

- AASLD 2011 Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B., An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2011
- Adamek 2007 Adamek A, Adamek J, Juszczyk J, et al. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. Przegląd Epidemiologiczny. 2007; (61):765–770.
- Alzawi 2010 Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, et al. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(3):344–355.
- ASHM 2010 Co-infection: HIV & Viral Hepatitis. A Guide for Clinical Management. Australian Society for HIV Medicine (ASHM), 2010
- Bacon 2011 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprewir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.
- Berak 2007 Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, et al. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007; 46 (Suppl 1):S217–S218
- BASHH 2008 Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV/British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), 2008
- Bernstein 2002 Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 35(3):704–708.
- BHIVA 2010 Brook G., Main J., Nelson M., Bhagani S., Wilkins E., Leen C., Fisher M., Gilleece Y., Gilson R., Freedman A., Kulasegaram R., Agarwal K., Sabin C., Deacon-Adams C., British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus, British HIV Association (BHIVA), 2010
- CADTH 2012 CDEC Final Recommendation. Boceprewir. Indication: Hepatitis C, Chronic. Notice of CDEC Final Recommendation 9 września, 2012.
- 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.: Cost-effectiveness of boceprewir or telaprewir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2012, 56:850-860
- CCO RESPOND-2 2010 CCO. RESPOND-2: High SVR rates with boceprewir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. RESPOND-2: High SVR rates with boceprewir and PegIFN/RBV combination therapy in patients with genotype 1 HCV failing previous PegIFN/RBV. CCO Official Conference Coverage; 3 listopad 2010.
- CCO SPRINT-2 2010 CCO. SPRINT-2: Boceprewir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. SPRINT-2: Boceprewir plus PegIFN/RBV for 24 weeks improves SVR rates vs PegIFN/RBV in treatment-naive patients with genotype 1. CCO Official Conference Coverage; 3 listopad 2010
- CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 17 grudnia, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12
- CDC, NIH 2009 Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009
- Chayama 2011 Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprewir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.
- Chlabicz 2008 Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczyk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology* 2008; 42, 2, s. 156-159.
- Cooper 2012 Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, et al. Boceprewir and telaprewir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012; 8:105–130
- Diels 2011 Diels,J.C. The comparative efficacy of telaprewir versus boceprewir in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 1 chronic hepatitis. Value in Health, Conference:A266, 2011
- Del Rio 2006 Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44(6):1598–1606.
- DVA 2012 Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012
- EASL 2011 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, European Association for the Study of the Liver 2011
- EI-Serag 2011 EI-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, et al. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011;
- ELTR 2011 European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (6.7.2011).
- EMA 2011 European Medicines Agency, European Medicines Agency informs doctors and patients about drug interaction between Victrelis and ritonavir-boosted HIV protease inhibitors, 16 luty 2011
- FMSD 2008 Finnish Medical Society Duodecim, Viral hepatitis, 2008 (na podst. streszczenia w bazie National Guideline Clearinhouse)

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanego HCV o genotypie 1

- Flamm 2011 Flamm S, Lawiitz E, Jacobson I. High sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. High sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2a/r bavirin. EASL 46th Annual Meeting; 03- 2.04 2011; Berlin - Germany.
- Flisiak 2010 Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;23(12):1213-7.
- Foote 2011 Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inh bitor for the treatment of chronic hepatitis C. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(9):1085–1093
- Ge 2009 Dongliang Ge, Jacques Fellay, Alexander J. Thompson, Jason S. Simon, Kevin V. Shianna, Thomas J. Urban, Erin L. Heinzen, Ping Qiu, Arthur H. Bertelsen, Andrew J. Muir, Mark Sulkowski, John G. McHutchison, Goldstein D.B., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, *Nature* 461, 399-401
- GMMM 2011 Greater Manchester Medecines Management Group. Boceprevir or Telaprevir for treatment of Chronic Hepatitis C infection. Listopad 2011.
- Golicki 2010 Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, et al. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.
- HAS 2011 Haute Autorité de Santé, SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, VICTRELIS (bocéprévir), inhibiteur de protéase du VHC. Progrès thérapeutique modéré chez les adultes prétraités et mineur chez les adultes non prétraités dans l'hépatite C chronique de génotype 1
- Horban 2006 Horban A, Wasilewski M, Berak H, et al. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; (60):563–569.
- Ingot 2007 Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
- KETN 2005 Konsensus europejskich towarzystw naukowych, 2005
- Klibanov 2012 Kl banov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy*. 2012;32(2):173–190.
- Kołodowska 2008 Kołodowska-Rządka A, Berak H, et al. Relevance between f brosis and responde to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavarin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. randomized open label study. AASLD.
- Kwo 2009 Kwo P, Lawitz E, McCone J, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 drom a phase 2 study of boceprevir plus Pegintron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2009; (50):S4
- 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, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010; 376(9742):705–716
- Juszczak 2004 Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, et al. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2004; XVI(94):353.
- Juszczak 2005 Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). 2005; (59):651–660.
- Lee 2012 Lee LY, Tong CYW, Wong T, et al. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(4):342–355
- Liu 2012 Liu S.C. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2012, 156:279-290.
- Mach 2011 Mach TH, Cieśla A, Warunek W, et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(12):434–440.
- Mallolas 2012 Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End of treatment (week 48) interim results. *J Hepatol*. 2012; 56:S22.
- Martinot-Peignoux 1995 Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:4
- MASAC 2006 MASAC Recommendation Regarding the Use of Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A or B and Inh bitors (April 2006). MASAC Document #167. National Hemophilia Foundation. <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=157&contentid=347>
- Mendes 2011 Mendes D., White K., Cooper K., Bryant J. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE 2011
- Merck and Co. 2011 Merck and Co., Inc. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting - Boceprevir Capsules (ND 202-258) - Brefig Document. Merck.
- NICE 2011 NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (28.3.2012)
- NICE TA253 NICE technology appraisal guidance, Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, kwiecień 2012

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

- Nikonglou 2011 Nikonglou E, Humphreys S, El Khoury A, et al. The Clinical Efficacy And Cost-Effectiveness Of Boceprevir In Combination With Pegylated Interferon- Alfa And Ribavirin For The Treatment Of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients: A Within Trial Analysis From The Perspective Of The Scottish National Health Service (NHS). The Clinical Efficacy And Cost-Effectiveness Of Boceprevir In Combination With Pegylated Interferon- Alfa And Ribavirin For The Treatment Of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients: A Within Trial Analysis From The Perspective Of The Scottish National Health Service (NHS). ISPOR 14th Annual European Congress; 2011; Madryt
- NYS DH 2005 New York State Department of Health, 2005
- Okafor 2004 Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Revista s añola de Patología*. 2004; 37(3):269–277
- Orlewska 2003 Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003; (4):
- Pawłowska 2006 Pawłowska M., Halota W., HCV-infected patients “difficult to treat” – possible solutions of the therapeutic problem *E&C Hepatology*, 2006; 2(1): 21-23
- PBAC 2012 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting agenda - march-2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>
- PGE HCV 2011 Polska Grupa Ekspertów HCV, Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A., Juszczyk J., Cianciara J., Pawłowska M., Simon K., Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2011
- Planas 2004 Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004; 40(5):823–830.
- Poordad 2011 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(13):1195-1206.
- Poordad 2011 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1195–1206.
- Poordad 2011 (2) Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/r bavirin for treatment-naïve patients with hepatitis c virus (HCV) genotype-1: SPRINT-2 final results. *Hepatology*. 2011; 5(3-558):267–267.
- Prescrire International, 2012 Boceprevir in triple-drug combination: virological advantage in chronic hepatitis C. *Prescrire International*, 21, 126 kwiecień 2012
- PRODIGY, 2010 PRODIGY, Hepatitis C , marzec 2010
- RCGP 2007 Guidance for the prevention, testing, treatment and management of hepatitis C in primary care Royal College of General Practitioners (RCGP), 2007
- Shepard 2005 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005, 5:558-567.
- Shiff 2008 Schiff E, Poordad FF, Jacobson IM, et al. Role of interferon response during re-treatment of null responders with boceprevir combination therapy: results of phase II trial [abstract]. *Gastroenterology* 2008;134:A–755
- SIGN 2006 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hepatitis C. A national clinical guideline, 2006
- Signal 2010 Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2010; 8(3):280–288, 288.e1.
- Siebert 2003 Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, et al. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*. 2001;
- Simon 2006 Simon K, Gladysz A, Rotter K, et al. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(3):453–462.
- SMC 2011 Scottish Medicines Consortium, boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment experienced patients SMC No. (722/11) Merck, Sharpe and Dohme Ltd, 9 września 2011.
- Soriano 2010 Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. , Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*. 2010 Jan;85(1):303-15.
- Stańczak 1999 Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. *J Hepatol* 1999,31:574.
- Stefanova-Petrova 2007 Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 28;13(48):6518-28.
- Strader 2005 Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:S7–13
- Suppiah 2009 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1100-4.

Leczenie przewlekłego WZW-C wywołanym HCV o genotypie 1

Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Krakow 2011.
Thein 2008	Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, et al. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> . 2005; 100(3):643–651.
Tungol 2011	Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. <i>Journal of managed care pharmacy: JMCP</i> . 2011; 17(9):685–694
Vierling 2011	Vierling JM, Flamm S, Gordon S, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/r bavirin: the PROVIDE study. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease; 4 listopad 2011; San Francisco, CA
Wie ka Interna	Dąbrowski A. Gastroenterologia, Wie ka Interna, Wydawnictwo Medical Tribune Polska
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> . 2006; 10(21):1–113, iii.

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 problemu decyzyjnego wnioskodawcy
- Zal. 4. Analiza kliniczna wnioskodawcy
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
- Zal. 6. Kalkulator CUA wnioskodawcy
- Zal. 7. Kalkulator dodatkowe obliczenia wnioskodawcy
- Zal. 8. Opis modelu CUA wnioskodawcy
- Zal. 9. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
- Zal. 10. Kalkulator BIA wnioskodawcy
- Zal. 11. Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy
- Zal. 12. Kalkulator AR wnioskodawcy
- Zal. 13. Kalkulator analiza progowa wnioskodawcy