



**Rekomendacja nr 107/2012**

**z dnia 12 listopada 2012 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis,  
boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325  
w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C  
wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach  
wnioskowanego programu lekowego**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną, do stosowania 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 i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.

W ramach wnioskowanego programu lekowego boceprewir powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz.

Rozpoczęcie podawania boceprewiru powinno być poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej



pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułka twarda, 336 tabl., kod EAN 5909990896325 określił, że wskazanie wnioskowane do refundacji ma być zgodne z treścią uzgodnionego programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV, który dodatkowo precyzuje to wskazanie do stosowania boceprewiru w zakażeniu wywołanym 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.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją - [REDAKTOWANE] z poziomem odpłatności: lek wydawany bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” z proponowaną ceną zbytu netto [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

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

Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa, przy czym typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość.

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Najbardziej rozpowszechniony w Polsce genotyp 1 wirusa jednocześnie najłabiej reaguje na obecnie stosowane metody leczenia.

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 (ang. *Sustained Virologic Response*) trwałą odpowiedź wirusologiczną - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 24 tygodnie po zakończeniu terapii). Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. 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/zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-C dochodzi do rozwoju raka wątrobowo komórkowego. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów.

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.

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywiają badania serologiczne. 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. 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. Ważną rolę odgrywiają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekle zakażonych. W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa, co, wraz z poziomem wirerii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie czasu jego trwania.

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.

W leczeniu standardem jest stosowanie pegylowanego interferonu alfa (PegIFN alfa) w skojarzeniu z rybawiryną w okresie od 24 do 48 miesięcy.

W wypadku zakażonych tym genotypem wirusa decyzja o postępowaniu leczniczym zależy od obrazu histopatologicznego biopsji wątroby. Leczenie rozpoczyna się w przypadku bardziej zaawansowanego – okołowrotnego (F2) i przęsłowego (F3) włóknienia.

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV podkreślają, że należy dążyć do rozpoczęcia leczenia na wczesnych etapach choroby ze względu na większą skuteczność takiej terapii.

Liczbę przewlekle 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.

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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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. 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.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, 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.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym Victrelis wnioskowany jest do refundacji w ramach programu lekowego: 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.

Celem wnioskowanego programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” jest eradykacja zakażenia; wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C; zmniejszenie ryzyka rozwoju niekorzystnych następstw zakażenia – marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego; poprawa jakości życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C oraz ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się zakażenia.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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 obecnie refundowany, więc przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności boceprewiru, byłaby ograniczona.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii składającej się z boceprewiru w skojarzeniu z terapią podstawową (pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną) w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, którego czynnikiem etiologicznym jest HCV o genotypie 1.

Przedstawiono wyniki analizy skuteczności boceprewiru z czterech włączonych badań 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.

Wszystkie cztery badania włączone do analizy podstawowej zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, obejmujące pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych genotypem 1 wirusa, u których porównywano różne schematy zawierające boceprewir z podstawową terapią.

Należy mieć na uwadze, że wszystkie badania dotyczyły szerzej zdefiniowanej populacji, nie jest zatem na ich podstawie możliwe wnioskowanie o skuteczności boceprewiru dla populacji docelowej. Z badań RCT wyłączano pacjentów z brakiem całkowitej odpowiedzi (ang. null-responders), a grupa ta nie jest wykluczona z programu lekowego, natomiast schematy dawkowania w RCT nie były identyczne ze schematem dawkowania w programie lekowym. 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- (SVR oraz EOT – (ang. *End of Treatment*) odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w momencie zakończenia terapii ), przy czym wnioskodawca wykazał związek pomiędzy punktem „trwała odpowiedź wirusologiczna -SVR”, ocenianym we wszystkich włączonych badaniach RCT jako pierwszorzędowy punkt końcowy (a faktycznie będący zastępczym punktem końcowym), a redukcją ryzyka powikłań odległych, mających bezpośredni wpływ na jakość życia lub śmiertelność. 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.

Na podstawie analizy dla populacji zdefiniowanej szerzej niż 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 nieleczonej (prócz schematu PR4/PRB24<sup>a</sup>) ( $0,12 < RR < 0,42$ ) 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<sup>b</sup> ( $RB = 5,08 [1,37; 18,88]$ ); w przypadku schematu PR4/PRB32+PR12<sup>c</sup> 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 boceprewiru 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.

## 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.

<sup>a</sup> PR4/PRB24 - Interwencja w schemacie: 4 tyg. okres wprowadzenia leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + 24 tyg. terapii trójlekowej: PegIFN $\alpha$ , RBV oraz BOC

<sup>b</sup> PR4/PRB44- Interwencja w schemacie : 4 tyg. okres wprowadzenia leczenia PegIFN $\alpha$ 2b lub 2a + RBV + 44 tyg. terapii trójlekowej: PegIFN $\alpha$ , RBV oraz BOC

<sup>c</sup> PR4/PRB32+PR12 - Interwencja w schemacie: 4 tyg. okres wprowadzenia leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + 32 tyg. terapii trójlekowej: PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + BOC + (w zależności od odpowiedzi możliwe dodatkowo) 12 tyg. leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił innych informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Bezpieczeństwo stosowania

Według charakterystyki produktu leczniczego do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem boceprewiru, 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.

Na podstawie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, przeprowadzonej w oparciu o badania 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<sub>72 tyg.</sub> = 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 istotna statystycznie, 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 istotności statystycznej 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/mm<sup>3</sup>), zaburzenia smaku, wymiotów.

Reasumując, na podstawie badań 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii trójlekowej, zawierającej boceprewir w skojarzeniu z terapią standardową (peginterferon  $\alpha$  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.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania leczenia terapią trójlekową z dwulekową w różnych schematach dawkowania. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym. W celu wyznaczenia współczynnika użyteczności kosztów wnioskodawca przedstawił kohortowy model Markowa. Uwzględniono koszty leków, monitorowania leczenia przeciwwirusowego, związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia, działań niepożądanych (anemii).

obciążona jest dużą niepewnością w związku z brakiem badań 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 jak najbardziej zbliżyć populację z RCT z populacją docelową, wyliczenia te nie są jednak precyzyjne.

<sup>d</sup> PR4/PRB24+PR20 - Interwencja w schemacie: 4 tyg. okres wprowadzenia leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV + 24 tyg. terapii trójlekowej: PegIFN $\alpha$ , RBV oraz BOC + (w zależności od odpowiedzi możliwe dodatkowo) 20 tyg. leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV

<sup>e</sup> PR48 - Interwencja w schemacie: 48 tyg. leczenia PegIFN $\alpha$ 2b + RBV

[REDAKTOWANE]

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę leczenie boceprewirem można uznać 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 badań RCT dla populacji odpowiadającej populacji docelowej oraz wykorzystujących schematy dawkowania zgodne z rejestracyjnymi.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W oparciu o analizowane materiały należy potwierdzić, że analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, które dowodzą wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy według wnioskodawcy była ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013-2015.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków i koszty diagnostyki (wyłącznie w postaci kosztów inkrementalnych).

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.

[REDAKTOWANE]

populacja nie jest oparta na wskaźnikach epidemiologicznych, lecz na liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia WZW-C w przeszłości oraz na 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Prezes Agencji nie wnosi uwag do przedstawionego programu lekowego.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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.

Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV 2011) standardowo wskazuje terapię dwulekową - interferon (zwłaszcza pegylowany) i rybawiryna. Terapię trójlekową - pegylowany interferon alfa + rybawiryna + boceprewir – określono jako „nową opcję” leczenia dorosłych osób zakażonych genotypem 1 HCV (podobnie, jak połączenie z telaprewirem).

Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012 (DVA 2012). Standardem leczenia dla większości wcześniej nieleczonych pacjentów, zakażonych genotypem 1, jest leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną z boceprewirem lub telaprewirem. 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. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny może być prowadzona monoterapia peginterferonem alfa. 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. 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, niektórzy pacjenci po przeszczepie wątroby, z chorobą nerek, ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2011). Wytyczne zrewidowano po pojawieniu się nowych terapii - leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA – *direct-acting antiviral agents*). W leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych terapią dwulekową, rekomendowane są nowe leki: telaprewir i boceprewir. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym interferonem alfa lub peginterferonem alfa w połączeniu lub bez rybawiryny (*prior null responders*), rekomendowany jest wyłącznie telaprewir. 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.

European Association for the Study of the Liver 2011(EASL, Europa 2011) - Postępowanie w ostrych i przewlekłych zakażeniach HCV – wytyczne wydane przed rejestracją inhibitorów proteazy serynowej. 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.

Prescrire International, 2012- w ocenie nowego leku – boceprevir – pod względem efektywności klinicznej, działań niepożądanych, stosunku korzyści do ryzyka i wygody stosowania wydało opinię ogólną: „a real advance”, tj. lek jest istotną innowacją w terapii, z jego stosowaniem wiążą się jednak istotne ograniczenia. Stosowanie boceprewiru jest uzasadnione zarówno w leczeniu pierwszej linii, jak i po niepowodzeniu standardowej terapii.

### **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.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Anglia, Walia), kwiecień 2012 w dokumencie „Boceprewir w leczeniu przewlekłego WZW C, genotyp 1” zaleca boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jako opcję w leczeniu przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV, u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, którzy nie byli uprzednio leczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia) w lipcu 2011 odrzuciło wniosek o refundację uzasadniając, że efektywność kosztów obciążona jest znaczną niepewnością; w ocenie PBAC przedkładane w przyszłości analizy powinny uwzględniać obszary niepewności wskazane w rekomendacji, w tym powikłania przewlekłego WZW C. W marcu 2012, w dokumencie „Boceprewir, 200 mg, Victrelis”, po ponownym rozpatrzeniu 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”, PBAC zaleca odroczyć decyzję. Konieczne jest 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. Według 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.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH – CDEC, Kanada), styczeń 2012, w dokumencie „Boceprewir (Victrelis) we wskazaniu: przewlekłe WZW C” rekomenduje objęcie boceprewiru 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: obniżenia ceny, wykrywalnego HCV RNA w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zwłóknienia wątroby w stopniu zaawansowania, na podstawie wyników biopsji, F2, F3 lub F4, braku współistniejącego zakażenia HIV. Finansowany jest tylko jeden kurs leczenia (44 tygodni).

Haute Autorité de Santé (HAS, Francja), grudzień 2011, w publikacji „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 pozytywnie opiniuje wniosek o włączenie boceprewiru do wykazu leków refundowanych; jednocześnie zaleca ponowną ocenę kliniczną po upływie roku od wydania omawianej rekomendacji. Poziom refundacji: 65%.

Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja), wrzesień 2011. Boceprewir 200 mg (Victrelis), zaakceptowany jest do stosowania w ramach *NHS Scotland* w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów, przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną oraz do stosowania w ramach *NHS Scotland* w leczeniu dorosłych pacjentów, przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV, z wyrównaną chorobą wątroby, w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM, Wielka Brytania), w listopadzie 2011 przyjęła dokument: „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”. Rekomenduje w nim stosowanie boceprewiru lub telaprewiru w rozważanych wskazaniach, zgodnie ze ścieżką leczenia opracowaną przez *GM Hepatitis C Treatment Strategy Group*. 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 – *null responders* – którzy powinni być leczeni telaprewirem.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 września 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-278/LP/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 125/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Victrelis (boceprevir) ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Victrelis (boceprevir) ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: [REDAKCYJNA] /2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.