



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 5/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna)  
(EAN:5909990043798) w ramach programu lekowego „Leczenie  
przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu  
lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu  
z pegylowanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach  
odrębnej grupy limitowej) z [REDACTED].*

#### Uzasadnienie

Copegus (ribawiryna) w skojarzeniu z interferonem pegylowanym jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż [REDACTED] jest korzystny.

#### Przedmiot wniosku

Wniosek Ministra zdrowia dotyczył objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Copegus, 400 mg, 56 tabl., tabletki powlekane, EAN: 5909990043798,
- Copegus, 200 mg, 168 tabl., tabletki powlekane, EAN: 5909990996223

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. W ramach ww. programu lekowego produkt leczniczy Copegus może być stosowany zarówno z pegylowanym interferonem alfa-2a, jak i interferonem alfa-2a. Wnioskodawca wystąpił jednak o refundację ww. produktów leczniczych w węższym wskazaniu: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (B.18.2), wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a:

- Pacjenci z genotypem 1/4
- Pacjenci z genotypem 2/3
- Pacjenci z HIV-HCV
- Pacjenci G1 oraz cEVR uprzednio leczeni”.

Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca nie wskazał grupy limitowej dla produktu leczniczego Copegus, zaproponował [REDACTED] (odnoszący się do wspólnego stosowania produktów Copegus i Pegasys).

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Copegus, 400 mg, 56 tabl., tabletki powlekane, EAN: 5909990043798.

#### Problem zdrowotny

Przewlekle 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 miększu oraz włóknienia. 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. Liczbę przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 tys. osób.



## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Copegus zawiera substancję czynną rybawirynę, która jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach in vitro działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA.

Copegus został zarejestrowany 13 grudnia 2005 r. (Copegus, 200 mg) oraz 5 kwietnia 2007 r. (Copegus, 400 mg) w procedurze niecentralnej. Wskazanie rejestracyjne odpowiada wskazaniu zgodnemu z zapisem programu lekowego.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (1a lub 1b) i rybawiryną.

## **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od aktualizacji dostarczonych analiz.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca zidentyfikował 9 RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a i [REDAKTOWANE]. We wszystkich badaniach peginterferon alfa-2a i [REDAKTOWANE] podawano w skojarzeniu z rybawiryną. W większości zidentyfikowanych badań pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Pozostałymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie tuż po zakończeniu terapii (ETR), odsetek pacjentów, którzy uzyskali wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR), miano wirusa oraz bezpieczeństwo leczenia.

Zdaniem wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

## **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Copegus można zaliczyć: niedokrwistość, anoreksję, bezsenność, depresję, zawroty i ból głowy, zaburzenia koncentracji, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, kaszel, duszność; do często (>1% i <10%) występujących działań niepożądanych: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczkę, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresję, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienia, migrenę, niedoczulicę, przeczulicę dotykową, parastezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyspkę, wzmożone pocenie się, łuszczycę, pokrzywkę, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencję, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zapalenie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkową.

Do 30 czerwca 2012 r. leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a lub interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawirynę w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów. Od 1 lipca 2012 r. rybawiryna (Copegus) nie jest finansowana ze środków publicznych a koszt jej stosowania pokrywa świadczeniodawca.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wnioskodawca dostarczył analizę ekonomiczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od weryfikacji dostarczonej analizy.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności kosztów zastosowania pegylowanych interferonów alfa 2a i [REDACTED] w terapii przewlekłego WZW typu C. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i analizowano tylko bezpośrednie koszty medyczne. W analizie wykorzystano dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia identyfikowano w oparciu o przegląd rejestru CEA. Dane kosztowe szacowano w oparciu o dane dotyczące zużycia procedur i leków w poszczególnych stanach zdrowia uzyskane od ekspertów klinicznych oraz w oparciu o wycenę procedur NFZ i listy leków refundowanych MZ.

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

[REDAKTOWANE]

Przy wartościach ICUR oszacowanego w analizie podstawowej dla [REDAKTOWANE] i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, uwzględniając aktualne ceny, cenę progową zbytu netto produktu leczniczego Copegus oszacowano na ok. [REDAKTOWANE].

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił krótką analizę wpływu na budżet w horyzoncie dwuletnim, której celem było ukazanie wpływu refundacji produktu leczniczego Copegus na budżet płatnika publicznego.

[REDAKTOWANE]

Kluczowym założeniem wnioskodawcy było [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizując nieniejszy problem decyzyjny, można stwierdzić, że wprowadzenie na listę refundacyjną produktu leczniczego Copegus nie powinno zmienić istniejącej równowagi na rynku, tj. rozkładu pacjentów leczonych w pełni refundowaną terapią dwulekową: PegINF alfa-2b + rybawiryna (Rebetol) oraz pacjentów leczonych refundowanym PegINFalfa-2a w skojarzeniu z nierefundowaną rybawiryną (Copegus) – ze względu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W przedstawionej analizie wpływu na budżet założono, że [REDAKTOWANE]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rybawiryny w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 14 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Australian Society for HIV Medicine 2010, British HIV Association 2010, PRODIGY 2010, Centers for Diseases Control and Prevention 2009 i 2010, Finnish Medical Society Duodecim 2008, British Association of Sexual Health and HIV 2008, Royal College of General Practitioners 2007, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Konsensus europejskich towarzystw naukowych 2005, New York State Department of Health 2005). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie leczenie przewlekłego WZW-C rybawiryną w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2a.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji rybawiryny ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2010), Australii (PBAC 2010) i Francji (HAS 2010). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie finansowanie rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW-C, jednakże tylko rekomendacja HAS odnosi się bezpośrednio do produktu leczniczego Copegus. Pozostałe terapie rekomendują terapię rybawiryną w skojarzeniu z pegylovanym interferonem bez zaznaczenia preferencji w stosunku do rodzaju interferonu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4351-5/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Copegus (rybawiryna) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, styczeń 2013.