



Rekomendacja nr 126/2013

z dnia 23 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Baraclude (entekawir) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, dotychczas nie leczonych analogami nukleozydów/nukleotydów.

Entekawir działa jako silny inhibitor wirerii oraz charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną dla oporności. Dostępne badania kliniczne dowodzą skuteczności entekawiru w wywołaniu odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej i histologicznej, zaś jego profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obecnie stosowanej terapii.

Entekawir jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do terapii lamiwudyną.

W ocenie Prezesa Agencji, rozszerzenie programu i objęcie leczeniem entekawirem populacji HBeAg(-) jest wysoce uzasadnione, szczególnie w kontekście wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia oporności wirusa na leczenie u pacjentów poddawanych terapii lamiwudyną.

Jednocześnie, dostrzegając uchybienia w treści wnioskowanego programu, Prezes Agencji w trybie pilnym sugeruje dokonanie w nim zmian z uwzględnieniem obowiązujących zaleceń towarzystw naukowych oraz krajowych i międzynarodowych rekomendacji klinicznych.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, cenę zbytu netto w wysokości [redacted]. Proponowana kategoria



dostępności: lek finansowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: lek wydawany bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B to przewlekła (trwające powyżej 6 miesięcy) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HBV należącego do rodziny *Hepadnaviridae*.

Liczba przewlekle zakażonych HBV w Polsce wynosi ok. 700 tys. osób, z przewagą płci męskiej.

Do markerów zakażenia należą HBeAg/anty-HBe wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny, który pojawia się w okresie 3–6 tygodni od zakażenia. Obecność HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, wskazującej na ostrą, aktywną infekcję oraz wysoką zakaźność. Eliminacja antygeny HBe i pojawienie się przeciwciał HBe wskazują na zahamowanie procesu replikacji i stanowią pozytywny czynnik prognostyczny. Jednak wartość prognostyczna samego zaniku HBeAg z/lub bez serokonwersji HBe jako markera jest ograniczona z uwagi na fakt, że nie zawsze wskazuje on na ustąpienie choroby. U niektórych chorych leczonych, u których decyzje o zakończeniu terapii podjęto na podstawie zaniku HBeAg, może dojść do wznowy choroby, podczas której nie zawsze stwierdza się obecność tego antygeny [populacja HBeAg(-)]. W Polsce (podobnie jak w Europie) dominuje wariant WZW B z ujemnym HBeAg (nawet do >80% wszystkich przypadków WZW B).

Celem leczenia jest trwały zanik HBV, a następnie eliminacja HBsAg w celu zapobieżenia rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. W leczeniu farmakologicznym stosuje się:

- interferony α (*s.c.*, nie indukują oporności HBV): IFN- α 2a, IFN- α 2b i pegylowany (PegIFN- α 2a),
- nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (analogi nukleozydów/nukleotydydów – AN; stosowane *p.o.*): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna i tenofowir.

Przebieg naturalny i rokowanie cechuje się osobniczą zmiennością i powolnym postępem zmian, zależy od dynamiki włóknienia, które prowadzi do marskiej przebudowy mięszu wątroby. Poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwiną się u 15-40% przewlekle zakażonych HBV. W ciągu 5 lat umiera 14-20% chorych z wyrównaną marskością, a z niewyrównaną – od 70% do >80%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Entekawir, analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazęHBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – tri fosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjację polimerazy HBV, (2) odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) syntezę dodatniej nici DNA HBV. Stała K_i entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012 μ M. Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA α , β i δ ze stałą K_i wynoszącą od 18 do 40 μ M. Ponadto ekspozycja na wysokie dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę γ ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ($K_i > 160 \mu$ M).

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Baraclude to terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydydów/nukleozydów. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, które szerzej definiuje populację docelową dla entekawiru. Wskazanie rejestracyjne to przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby;
- z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu wielolekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”.

Jako cele programu zostały wyszczególnione:

- Poprawa jakości oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych z WZW B;
- Zapobieganie rozwojowi następstw zakażenia HBV, w tym marskości i jej powikłań oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC) stanowiących zagrożenie życia pacjenta;
- Zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia HBV.

Do programu kwalifikowani byliby chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B spełniający kryteria włączenia, tj. w wieku powyżej 3 lat (przy czym w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b), chorzy, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygeny HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród wymienionych kryteriów: określony poziom wirerii, aktywność AlAT przekraczająca górną granicę normy, zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzone odpowiednimi badaniami. Do programu kwalifikowani byliby także chorzy z marskością wątroby oraz oczekujący na przeszczep narządowy z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz.

Kryteria wyłączenia z udziału w programie opierają się na rozpoznaniu określonych stanów klinicznych opisanych szczegółowo w programie.

Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu: serokonwersji w układzie „S” lub dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapię z wyboru stanowią interferony. Preferowanym preparatem jest PegIFN α -2a, pozostałe interferony podaje się jedynie w szczególnych przypadkach. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do interferonów terapię kolejnego rzutu stanowią analogii nukleotydów/nukleozydów.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy analogów nukleozydów/nukleotydów (AN):

- Lamiwudynę - jest komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych, pomimo braku rejestracji w refundowanym wskazaniu;
- Tenofowir i adefowir - ewentualne komparatory drugiego rzędu dla entekawiru ze względu na brak refundacji, i w przypadku adefowiru również rejestracji, w rozpatrywanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa entekawiru względem wybranych komparatorów oparto na łącznie 6 badaniach klinicznych z randomizacją porównujących:

- entekawir (ETV) z lamiwudyną (LAM) – 2 badania: ETV-023 (publikacje: Yao 2007, A1463023) o jakości w skali Jadad 5/5 punktów oraz ETV-027 (publikacje: Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir) o jakości w skali Jadad 4/5 punktów (brak informacji o utracie chorych z badania);

- lamiwudynę z placebo (PLC) - 2 badania: Chan 2007, Tassopoulos 1999 – oba badania uzyskały w skali Jadad 4/5 punktów (brak informacji o utracie chorych z badania);
- adefowir (ADV) z placebo - 1 badanie: ADV-438 (publikacje: Hadziyannis 2003, FDA Adefowir, Izzedine 2004, Rivkin 2004) o jakości w skali Jadad 4/5 punktów (brak opisu metody zaślepienia);
- tenofowir (TDF) z adefowirem - 1 badanie: TDF-102 (publikacje: Marcellin 2008, Marcellin 2007) o jakości w skali Jadad 4/5 punktów (brak opisu metody zaślepienia).

Analiza wnioskodawcy podlega ograniczeniom, wśród których wymienia się:

- brak badań randomizowanych porównujących ETV względem ADV oraz TDF;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie definicji punktów końcowych oraz okresów interwencji bezpośrednio porównujących AN ze sobą lub z PLC;
- przedstawianie wyników głównie dla zastępczych punktów końcowych (zanik HBV DNA, serokonwersja w układzie HBsAg, zanik HBsAg, poprawa histologiczna, normalizacja ALT);
- brak dostępności wyników dla podgrupy pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg dla części punktów końcowych.

Dla porównania ETV vs LAM wyniki metaanalizy wykazały istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii w następujących punktach końcowych:

- Odpowiedź złożona (HBV DNA < 0,7 MEq/ml, normalizacja ALT < 1,25 x ULN): RR=1,10 [95% CI: 1,02; 1,18]; NNT=14 [8; 49];
- Odpowiedź wirusologiczna (HBV DNA < 300 kopii/ml): RR=1,26 [95% CI: 1,17; 1,35], NNT=6 [5;8];
- Odpowiedź biochemiczna (normalizacja ALT \leq 1 x ULN): RR=1,11 [95% CI: 1,02; 1,21]; NNT=13 [8; 62];
- Odpowiedź histologiczna (poprawa o \geq 2 pkt w skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia): RR=1,16 [95% CI: 1,03; 1,31], NNT=11 [6;52].

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapiami w przypadku odpowiedzi serologicznej, zdarzeń w postaci dekomensacji wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (ang. *Hepatocellular Carcinoma*, HCC).

Wyniki analizy ilościowej przeprowadzonej w ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej na podstawie 5 badań nRCT, porównujących ETV z adefowirem (Chen 2011, Ha 2011) oraz tenofowirem (Mete 2012, Dogan 2012, Guzelbulut 2012), sugerują znamienne statystycznie przewagę wnioskowanej technologii w następujących punktach końcowych:

- Odpowiedź wirusologiczna (zanik HBV DNA < 100 kopii): RR=1,29 [95% CI: 1,11; 1,49];
- Odpowiedź biochemiczna (normalizacja ALT \leq 1 x ULN): RR=1,23 [95%CI: 1,07; 1,42].

Dane wykazały podobny profil skuteczności odnośnie odpowiedzi serologicznej pomiędzy badanymi grupami ETV i ADV (brak istotności statystycznej różnic).

Porównanie ETV vs TDF wykazało podobny profil skuteczności pomiędzy badanymi grupami dla odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej (brak istotności statystycznej różnic).

Dodatkowo dokonano oceny indukowania lekooporności wśród pacjentów z przewlekłym WZW B przez terapię wnioskowaną i jej komparatory. Wyniki z 16 RCT (27 publikacji) podejmujących zagadnienie lekooporności w populacji docelowej świadczą o korzystnym profilu entekawiru pod względem lekooporności, który po 4 latach obserwacji indukuje oporność na terapię u zaledwie 0,9% pacjentów. Lepszy wynik uzyskuje jedynie tenofowir, który w badaniach prezentuje zerowy odsetek pacjentów z lekoopornością. Terapia adefowirem powoduje lekooporność u 29% pacjentów

po 5 latach obserwacji, natomiast najwyższy odsetek przypadków wykształconej oporności na lek wykazuje lamiwudyna (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach obserwacji).

Z zestawienia danych porównujących skuteczność terapii pozostałymi AN po uprzednim wykształceniu oporności na lamiwudynę wynika, że pacjenci z lekoopornością mają mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ogółem niż pacjenci bez oporności. Zanik HBV DNA obserwowano u 67% pacjentów bez lekooporności oraz 25% pacjentów z lekoopornością, natomiast normalizacja ALT nastąpiła u 73% pacjentów bez lekooporności oraz u 67% pacjentów lekoopornych (wyniki dla populacji ogólnej z przewlekłym WZW B, bez względu na oznaczenie HBeAg). W przypadku populacji HBeAg(-) było to w przypadku zaniku HBV DNA 81% vs 60%, a w przypadku normalizacji ALT 78% vs 69%.

Skuteczność praktyczna

Badania obserwacyjne (13 prób klinicznych), dotyczące skuteczności entekawiru w warunkach praktyki klinicznej, potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności entekawiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW typu B. Uzyskane wyniki wskazały, że po rocznym okresie obserwacji odpowiedź na leczenie przy stosowaniu ETV osiągało przynajmniej 90% pacjentów, niezależnie od przyjętego kryterium oceny zaniku HBV DNA.

Bezpieczeństwo stosowania

Badania włączone do analizy sugerują, że ETV ma podobny profil bezpieczeństwa do LAM. Znamienność statystyczną na niekorzyść ETV osiągnięto w przypadku: zwiększenia poziomu bilirubiny całkowitej, gdzie leczenie sześciu pacjentów powoduje jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane (NNH = 6 [4; 10]) oraz częstości występowania biegunki, w przypadku której jedno dodatkowe zdarzenie występuje na każdą grupę 35 pacjentów (NNH = 35 [19; 184]).

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między terapią ETV a LAM względem następujących punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem), AEs związanych z leczeniem, utraty z powodu AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs ogółem), SAEs związanych z leczeniem, poważnych AEs, zgonów z powodu SAEs);
- szczegółowych zdarzeń niepożądanych dotyczących nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych (ogółem w stopniu ≥ 3 , ALT w stopniu ≥ 3 , skoki ALT w stopniu 3, skoki ALT w stopniu 4, AST w stopniu ≥ 3 , amylaza w stopniu ≥ 3 , podwyższenie poziomu kreatyniny), infekcji (infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, przeziębienia, zapalenie gardła), stanów ogólnych (ból brzucha, ból głowy, ból pleców, zmęczenie), zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń skórnych ogółem, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, zaburzeń pracy układu moczowego ogółem, zaburzeń układu nerwowego ogółem (zaburzenia neurologiczne, zapalenie CUN), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, nudności).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w celu oszacowania wpływu terapii AN na nefrotoksyczność wykazała, że najwyższe prawdopodobieństwo powstawania uszkodzeń funkcji nerek występuje w przypadku stosowania ADV, natomiast pozostałe AN, łącznie z ETV, charakteryzują się podobnym, niższym prawdopodobieństwem ich wystąpienia.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęstszymi działaniami niepożądanymi stwierdzanymi w badaniach klinicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby były: ból głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Obserwowano również zaostrzenia zapalenia wątroby w czasie i po zaprzestaniu leczenia entekawirem.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczyły kilku procent pacjentów i obejmowały: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zmniejszenie stężenia

albumin, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby płytek krwi.

Komunikaty odnalezione na stronie amerykańskiej FDA wskazują na możliwość wystąpienia poważnego, ostrego zaostrzenia WZW B po zaprzestaniu terapii, w tym również entekawirem, a także zaburzeń metabolicznych oraz odżywczych (kwasica mleczanowa) oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (podwyższony poziom transaminaz).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Baraclude (entekawir) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz płatnika za świadczenia medyczne (wspólna) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ze względu na sposób finansowania w ramach programu lekowego wyniki są zbieżne bez względu na analizowaną perspektywę, dlatego w dalszej części analizy przedstawia się je bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą. Porównywanymi z wnioskowanym lekiem interwencjami były: Zeffix (lamiwudyna), Hepsera (adefowir) oraz Viread (tenofowir). Dyskontowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty monitorowania oraz koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i ich następstw (przeszczep wątroby). Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-żyteczności.

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru w miejsce lamiwudyny wynosi [Redacted]

[Redacted]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała zmianę wnioskowania przy modyfikacji efektywności tenofowiru - dla minimalnej efektywności tenofowiru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego terapia tenofowirem dominuje terapię entekawirem.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Baraclude (entekawir), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu opłacalności (cena progowa,) wynosi:

- [redacted] w przypadku stosowania ETV zamiast LAM,
- [redacted] przy stosowaniu ETV w miejsce ADV,
- [redacted] przy zastąpieniu TDF.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [redacted]

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.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Baraclude (entekawir) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN).

Analizę przeprowadzono w dwóch scenariuszach: aktualnym i nowym. Scenariusz aktualny zakłada brak refundacji entekawiru w I linii leczenia, wszyscy pacjenci w tej linii stosują lamiwudynę, natomiast scenariusz nowy zakłada wydanie pozytywnej decyzji o refundacji entekawiru, który przejmie 100% udziałów lamiwudyny w I linii leczenia – wszyscy pacjenci w tej linii leczenia stosować będą entekawir. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na sposób finansowania (w ramach programu lekowego) równoważna jest perspektywie poszerzonej/wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęty horyzont czasowy wynosi 2 lata (2014 i 2015). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty monitorowania terapii i koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątroby) i ich następstw (przeszczep wątroby).

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży leków przeciwwirusowych w Polsce skompilowanych z danymi epidemiologicznymi i danymi dotyczącymi efektywności leczenia przeciwwirusowego i ma charakter przybliżony. Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z WZW B według szacunków wynosi 1 493 osoby corocznie. Natomiast liczbę pacjentów, którzy wejdą do programu w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji entekawiru oszacowano na poziomie: 704 w pierwszym roku i 1 122 w drugim roku.

W wariantcie podstawowym w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrosną o [redacted] w pierwszym roku analizy i o [redacted] w drugim roku analizy.

W wyniku analizy wariantów skrajnych w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wzrosną o [redacted] w pierwszym roku analizy i o [redacted] w drugim roku analizy. W wariantcie maksymalnym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o [redacted] w pierwszym roku analizy i o [redacted] w drugim roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji przychylił się do opinii eksperta klinicznego, iż projekt programu lekowego zawiera błędy merytoryczne, które należy niezwłocznie skorygować:

- Program dopuszcza możliwość stosowania terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi, co jest niedopuszczalne ze względu na podobny profil odporności dwóch leków z tej samej grupy (np. niewłaściwe jest skojarzenie lamiwudyna + entekawir). Skojarzona terapia zgodnie z rekomendacjami eksperckimi polega na łączeniu analogu nukleozydowego i analogu nukleotydowego (na przykład entekawir + tenofowir lub lamiwudyna + adefowir) i powinna być polecana w stanach odporności na monoterapię zwłaszcza w przebiegu marskości wątroby.
- Program nakazuje w sposób bezwzględny zmianę terapii w 24 tyg. jeżeli HBV DNA jest nadal wykrywalne, nawet jeżeli w trakcie terapii doszło do znaczącego obniżenia stężenia HBV DNA. W praktyce klinicznej pełna supresja wirerii często występuje dopiero po roku leczenia nawet przy stosowaniu silnych leków. Pomimo tego udaje się ją potem utrzymać przez wiele lat. Tymczasem według Programu w aktualnym i niestety także proponowanym kształcie, po 24 tyg. terapii analogiem jeżeli nawet dojdzie do tysiąckrotnego obniżenia HBV DNA (na przykład ze 100 000 IU/mL do 100 IU/mL), a więc wskazującego wyraźnie na korzystną tendencję potwierdzającą skuteczność wybranego leku, lekarz jest zmuszony do dokonania zmiany terapii. Jest to niezgodne z rekomendacjami eksperckimi, ze stanem wiedzy medycznej i praktyką kliniczną. Poprawny zapis ust. 6.5. (zawierającego dodatkowo niepoprawne określenia lub makaronizmy takie jak „wirogram” czy „adherencja”) powinien brzmieć: „Po 48 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku można zmienić lek jeżeli wykazana zostanie oporność na dotychczasowe leczenie przy potwierdzonym jego przyjmowaniu zgodnie z zaleceniami lekarza”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją entekawiru w ramach proponowanego programu lekowego.

Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia entekawiru na listę leków refundowanych zaproponowano rozdzielenie grupy limitowej „45.0 - Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, na dwie grupy limitowe, obejmujące osobno produkty jednoskładnikowe oraz osobno produkty złożone

Zastosowanie proponowanego rozwiązania w horyzoncie 2 lat refundacji przyniesie uwolnienie środków w wysokości

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych wydanych przez 10 instytucji, dotyczących stosowania entekawiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B) jako terapii pierwszoliniowej (rozumianej jako stosowanie entekawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) - I linia leczenia według wskazania wnioskowanego) lub entekawiru stosowanego u pacjentów nieleczonych w ogóle żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia. Nie wszystkie rekomendacje odnosiły się do statusu HBeAg pacjenta (HBeAg(+), HBeAg(-)).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W rekomendacjach tych podkreślano, że entekawir jest jednym z najsilniejszych produktów w leczeniu WZW B, o bardzo

małej szansie wystąpienia oporności na ten lek w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, w porównaniu do wyższego ryzyka wystąpienia oporności na ten lek u pacjentów leczonych wcześniej lamiwudyną. Wskazywano przy tym wysokie ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość entekawiru nad innymi AN: tenofowirem, adefowirem oraz nad lamiwudyną.

Do zastosowania entekawiru w I linii leczenia pozytywnie odniosło się 7 instytucji: Polska Grupa Ekspertów HBV, działająca w ramach Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV 2013), European Association for the Study of the Liver (EASL 2012), World Health Organization (WHO 2011), konsensus panelu ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, eksperci węgierscy 2012, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009) oraz brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2008 i 2013), który ograniczył zalecenia do populacji pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do grupy pacjentów o ujemnym oznaczeniu antygeny HBe to: polska PGE HBV 2013, europejska EASL 2012, brytyjska NICE 2008 i 2013, zalecenia węgierskich ekspertów 2012 i amerykańska AASLD 2009. Rekomendacja nie rozróżniająca podziału pacjentów na HBeAg dodatnich i ujemnych została wydana przez panel ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, z kolei do kwestii oznaczenia antygeny HBe nie odniosły się: WHO 2011, niemiecka Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2011), francuskie Prescrire 2007, 2008 i 2013 oraz amerykańskie NIHDCS 2009.

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 8 instytucji. Osiem rekomendacji jest pozytywnych, w tym 4 z ograniczeniami, a jedna jest negatywna Scottish Medicines Consortium (SMC 2011), ale tylko w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wszystkie rekomendacje pozytywne odnosiły się do entekawiru stosowanego w I linii leczenia. Francuski Haute Autorité de Santé (HAS 2006 i 2011) wskazuje na wysoki stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych, zadowalający profil oporności oraz znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania tego leku. Brytyjski NICE 2008 podkreśla, że leczenie entekawirem jest efektywne klinicznie i opłacalne. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2010) wymienia entekawir jako refundowany w WZW typu B, a australijski PBAC 2006 podjął decyzję na podstawie akceptowalnej opłacalności stosowania entekawiru w porównaniu z lamiwudyną. Część instytucji ograniczyła rekomendację do populacji pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, podkreślając jednocześnie wyższą skuteczność entekawiru w porównaniu z lamiwudyną (szkocka Scottish Medicines Consortium: SMC 2006), niewyrównaną czynnością wątroby (walijska All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2012) lub z marskością wątroby, zwracając jednocześnie uwagę na większą skuteczność entekawiru niż lamiwudyny i rzadko obserwowaną oporność na entekawir u pacjentów nieleczonych wcześniej AN oraz podkreślając bardzo częstą oporność na wcześniej stosowaną lamiwudynę (kanadyjskie Ministry of Health and Long-Term Care - MHLTC 2013 i Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2007). Negatywna rekomendacja dla finansowania entekawiru, z uwagi na nieprzedstawienie przez firmę wnioskującą wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, została wydana przez szkocką SMC 2011, lecz dotyczyła ona jedynie grupy pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (rekomendacja SMC dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby jest pozytywna).

Rekomendacje odnoszące się do statusu pacjenta HBeAg to: brytyjska NICE 2008, szkocka SMC 2006 oraz kanadyjska MHLTC 2013. Pozostałe instytucje nie odnosiły się w treści rekomendacji do kwestii oznaczenia antygeny HBe.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18.07.2013 r. (znak: MZ-PLR-460-18742-5/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”, 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 196/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-15/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.