

Rekomendacja nr 3/2015

z dnia 16 stycznia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że ze względu na przedstawione wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii, które nie odnoszą się w pełni bezpośrednio do populacji podanej we wnioskowanym wskazaniu i mają istotne ograniczenia metodologiczne nie uzasadniają proponowanego wpływu na budżet płatnika i w związku z tym nie można wydać pozytywnej decyzji.

Na podstawie badań nie ma możliwości pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wnioskowanej populacji. Badania przedstawione do oceny zostały przeprowadzone w celu oceny efektywności klinicznej boceprewiru w populacji ogólnej, a ocena efektywności klinicznej terapii w populacji docelowej została oparta na analizie post-hoc, co jest istotnym ograniczeniem uzyskanych wyników. Ponadto, w badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wnioski (skala Scheuera), przez co nie jest możliwe dokładne przełożenie uzyskanych wyników na potencjalne korzyści zdrowotne dla pacjentów obejmowanych leczeniem w ramach programu lekowego.

Ocena skuteczności terapii wskazuje na brak istotnych statystycznie wyników dla porównania terapii BOC względem komparatora dla populacji pacjentów o 3 i 4 st.

zwłóknienia w skali Metavir wcześniej nieleczonych w odniesieniu do częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla których wnioskodawca, we wnioskach o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek, kod EAN: 5909990896325– [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1113.1 Inhibitory proteazy – boceprewir). Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

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 dłużej niż 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

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.

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła, w opracowaniu z 2008 r. wyniósł on 57,5% a w opracowaniu z 1999 r. określono go na 80%. 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%).

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, odgrywa ona 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. Scharakteryzowanie 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. W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu 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, np. polimorfizm IL-28B rs8099917.

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 przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinie się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek.

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Leczenie osób zakażonych HCV o genotypie 1 obejmuje następujące możliwości: terapia trójlekowa (pegylowany interferon alfa + rybawiryna + sofosbuwir/symeprewir/daklataswir (ewentualnie boceprewir/telaprewir – w razie niedostępności uprzednio wymienionych leków) lub terapia dwulekowa (sofosbuwir + symeprewir, sofosbuwir + daklataswir lub sofosbuwir + rybawiryna).

Alternatywna technologia medyczna

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylovanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) oraz rybawiryny (RBV) lub interferonu pegylovanego alfa 2-b (PegINF alfa-2b) oraz rybawiryny (RBV).

Trzy z pięciu najnowszych wytycznych (z 2014 roku), jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (wytyczne *American Association for the Study of Liver Diseases/ Infectious Diseases Society of America, Department of Veterans Affairs* oraz *European Association for the Study of the Liver*) oraz daklataswir (wytyczne *European Association for the Study of the Liver*). Wytyczne WHO (*World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia*) z 2014 r. wymieniają boceprewir/telaprewir jako jedną z możliwości terapeutycznych, wskazując jednocześnie na nowe leki – sofosbuwir oraz symeprewir. Z kolei wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2014 r., boceprewir wymieniają na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz telaprawirem. Według wymienionych wytycznych powyższe substancje czynne, w zależności od sytuacji klinicznej, należy stosować razem z PegINF i/lub z RBV bądź w skojarzeniu ze sobą (w Polsce nie są finansowane substancje czynne sofosbuwir, symeprewir oraz daklataswir).

Aktualnie w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, oprócz terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC) finansowana jest również terapia trójlekowa zawierająca telaprewir. Należy jednak zauważyć, że telaprewir nie został dotąd objęty finansowaniem ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową będącą przedmiotem niniejszej oceny, stąd telaprewir nie stanowi komparatora dla BOC w warunkach polskich. Mając na uwadze powyższe, można uznać, iż w warunkach polskich, w populacji docelowej podstawowym komparatorem dla terapii trójlekowej zawierającej BOC jest terapia, w skład której wchodzi jeden z PegINF alfa oraz RBV.

Opis wnioskowanego świadczenia

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną (Ser139) w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid wpływa na replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Victrelis (boceprewir) musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany jest doustnie trzy razy

na dobę z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne (SPRINT-1, SPRINT-2, RESPOND-2, P05685), oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru w terapii trójlekowej (PegINF + RBV + BOC), w porównaniu do terapii dwulekowej z zastosowaniem placebo (PegINF + RBV + PLC) w populacji pacjentów uprzednio leczonych lub uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych, nie jest możliwe przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru w populacjach identycznych z populacją wnioskowaną. W związku z tym, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące populacji:

- osób wcześniej nieleczonych: dla osób z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T oraz zwłóknieniem wątroby o stopniu F3 lub F4 w skali Metavir,
- osób wcześniej leczonych: z nawrotem choroby lub częściową odpowiedzią na leczenie, po wcześniejszej terapii schematem PegINF+RBV oraz zwłóknieniem wątroby od F0 do F2 w skali Metavir.

Niepewność wyciągania wniosków dla populacji wnioskowanej, wynika przede wszystkim z zastosowania w badaniach innej skali oceniającej stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir), w porównaniu do skali użytej w opisie projektu programu lekowego, którego dotyczy wnioski (skala Scheuera). W ocenianym programie lekowym określono inne przedziały stopnia zwłóknienia wątroby (skala Scheuera) niż we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach (skala Metavir). Dodatkowo odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania boceprewiru u osób wcześniej leczonych przeciwwirusowo, nie obejmują osób, u których poprzednia terapia (PegINF+RBV) została przerwana w 12 tyg. leczenia z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej oraz osób, u których wystąpił brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (tj. stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie)).

Badanie SPRINT-1 to badanie wieloośrodkowe, randomizowane; okres realizacji badania trwał od 01.2007 r. do 11.2008 r. Okres obserwacji wahał się od 52 do 78 tyg.

Badanie SPRINT-2 było randomizowanym, kontrolnym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy; okres włączania pacjentów do badania: 08.2008-01.2009 r. Okres obserwacji trwał 72 tyg.

Badanie RESPOND-2 to randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe badanie w którym włączanie pacjentów do badania miało miejsce od 08 - 11.2008 r. Okres obserwacji trwał 72 tyg.

Badanie P05685 to randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe badanie, w którym okres włączania pacjentów do badania trwał od 23.02.2009 do 22.06.2009 r. Okres obserwacji wyniósł 72 tygodnie.

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej nieleczonych.

Wyniki badania SPRINT-2 sugerują, że dodanie boceprewiru do dwulekowego schematu leczenia (PegINF + RBV);

- istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób z genotypem IL 28-B rs 12979860 C/T (RB [95%CI] = 2,29 [1,66; 3,15], w populacji poddanej schematowi leczenia

PR4/PRB24+PR20, oraz RB [95%CI] = 2,51 [1,84; 4,42], w populacji poddanej schematowi leczenia PR4/PRB44);

- nie wpływa na wystąpienie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w populacji osób o 3. lub 4. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Metavir (wynik nieistotny statystycznie).

Wyniki analizy skuteczności dla populacji osób wcześniej leczonych.

Analiza w podziale ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, przeprowadzona na podstawie badań RESPOND-2 oraz P05685, wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegINF + RBV)

- istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zarówno z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF + RBV, jak i u osób po wcześniejszej terapii PegINF + RBV, z nawrotem choroby:

- w populacji z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie PegINF + RBV:

- RB [95%CI] = 5,85 [1,48; 23,12], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
- RB [95%CI] = 7,50 [1,92; 29,23], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,
- RB [95%CI] = 9,44 [1,36; 65,81], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,

- w populacji po wcześniejszej terapii PegINF + RBV z nawrotem choroby:

- RB [95%CI] = 2,33 [1,49; 3,64], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
- RB [95%CI] = 2,54 [1,64; 3,95], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44,
- RB [95%CI] = 2,55 [1,58; 4,11], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44.

Analiza według stopnia zwłóknienia wątroby w skali Metavir przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 (Bacon 2011), wykazała, że dodanie boceprewiru do terapii dwulekowej (PegINF + RBV), istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0, 1. lub 2. w skali Metavir. Należy mieć jednak na uwadze, że dotychczasowe leczenie obejmowało pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu minimum 2:

- •RB [95%CI] = 2,87 [1,78; 4,62], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB32+PR12,
- •RB [95%CI] = 2,97 [1,84; 4,77], u osób poddanych schematowi leczenia PR4/PRB44.

Ocena bezpieczeństwa wskazuje na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do:

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy którymkolwiek ze schematów zawierających boceprewir a grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wysokie zarówno w populacji otrzymującej boceprewir (99-100%), jak również w grupie kontrolnej (96-100%);
- występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie osób stosujących schemat z boceprewirem (PR4/PRB44 - schemat terapii: 4 tyg. PegINF + RBV, 44 tyg. PegINF + RBV + BOC) (RR [95% CI] = 1,45 [1,04; 2,03]),
- konieczności modyfikacji dawki terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (RR [95% CI] = 1,84 [1,36; 2,50]),

- konieczności przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych interferonami (RR [95% CI = 4,25 [1,72; 10,50]).

Ocena bezpieczeństwa wskazuje również, że schematy zawierające boceprewir w sposób istotny statystycznie, w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększały ryzyko wystąpienia:

- anemii (RR [95% CI] = 1,71 [1,48; 1,98]),
- neutropenii (RR [95% CI] = 1,66 [1,03; 2,65]),
- trombocytopenii z poziomem płytek krwi od 25 do 50 tys./mm³ (RR [95% CI] = 2,98 [1,15; 7,76]),
- leukopenii (RR [95% CI] = 2,47 [1,10; 5,58]),
- suchej skóry (RR [95% CI] = 1,32 [1,05; 1,67]),
- duszności (RR [95% CI] = 1,31 [1,05; 1,63]),
- biegunki (RR [95% CI] = 1,39 [1,13; 1,70]),
- zaburzeń smaku (RR [95% CI] = 2,70 [2,19; 3,33]).

W populacji nieleczonej uprzednio interferonami ciężkie działania niepożądane występowały u 8-12% chorych leczonych boceprewirem oraz u 8-9% osób z grupy kontrolnej. Z kolei wśród chorych po wcześniejszej nieskutecznej terapii interferonami ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 10-14% osób dla schematów z boceprewirem oraz 5-10% osób dla terapii podstawowej.

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.

We wszystkich badaniach, dla których dostępne były dane, wykazano, że odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki leków podawanych w terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej boceprewirem niż w grupie kontrolnej.

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 ciężkiej anemii (hemoglobina <8,5 g/dl) była większa w grupie pacjentów leczonych boceprewirem, przy czym istotnie statystycznie wyniki uzyskano dla schematu PR4/PRB44. Dla prawie wszystkich schematów w grupach leczonych boceprewirem zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie niedoborów o umiarkowanym nasileniu (poziom hemoglobiny 8,5-10 g/dl). W większości badań pacjenci leczeni boceprewirem częściej niż osoby leczone terapią podstawową doświadczali neutropenii (istotne statystycznie wyniki uzyskano dla schematów PRB28, PRB48, PR4/PRB44) redukcji poziomu neutrofilii o ciężkim nasileniu (<500/mm³) (istotne statystycznie wyniki uzyskano dla schematów PR4/PRB44 oraz PRB28). Dla jednego schematu leczenia - PR4/PRB44, odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania leukopenii w grupie leczonej boceprewirem względem grupy kontrolnej.

Spośród niehematologicznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych boceprewirem zdarzeniem niepożądany, którego ryzyko wystąpienia w grupie osób leczonych schematami zawierającymi boceprewir w porównaniu do grupy kontrolnej było statystycznie wyższe we wszystkich badaniach, były zaburzenia smaku. W badaniu SPRINT-1 oraz P05685, osoby leczone boceprewirem miały statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia wymiotów, niż osoby leczone schematami z placebo.

Skuteczność praktyczna

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej boceprewiru.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN α i RBV, w poszerzonej w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego, populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1” w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) oraz (szacunkowo - testując różne poziomy udziałów pacjenta w całościowym koszcie) w perspektywie płatnika publicznego (NFZ).

Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasu. Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, w ramach której wyznaczono współczynnik ICUR (ang. cost-utility ratio – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) dla 3 grup pacjentów:

- chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T,
- chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera,
- chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera.

W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty monitorowania leczenia przeciwwirusowego, koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia, koszty działań niepożądanych (w ramach jednej z jednokierunkowych analiz wrażliwości).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej w ramach porównania terapii trójlekowej (boceprewir +pegylowany interferon α +rybawiryna) z dwulekową (pegylowany interferon α +rybawiryna) według modelu wnioskodawcy w perspektywie wspólnej:

- u chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV określono na 16 781,32 zł/QALY (z RSS: 14 964,98 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegIFN α +RBV w porównania z terapią PegIFN α +RBV określono na 57 505,15 zł/QALY (z RSS: 52 872,74 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+

PegINF α +RBV w porównaniu z terapią PegINF α +RBV określono na 70 343,49 zł/QALY (z RSS: 64 694,60 zł/QALY).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej w ramach porównania terapii trójlekowej (boceprewir + pegylogowany interferon α + rybawiryna) z dwulekową (pegylogowany interferon α + rybawiryna) według modelu wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego:

- u chorych wcześniej nieleczonych o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+PegINF α +RBV w porównaniu z terapią PegINF α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całkowitym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 17 906,05 zł/QALY (z RSS: 16 089,71 zł/QALY) do 22 404,99 zł/QALY (z RSS: 20 588,65 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegINF α +RBV w porównaniu z terapią PegINF α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całkowitym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 58 445,91 zł/QALY (z RSS: 53 813,49 zł/QALY) do 62 08,94 zł/QALY (z RSS: 57 576,53 zł/QALY),
- u chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera współczynnik kosztów-użyteczności stosowania BOC+ PegINF α +RBV w porównaniu z terapią PegINF α +RBV w zależności od udziałów pacjenta w całkowitym koszcie (od 10% do 50%) waha się od 71 283,50 zł/QALY (z RSS: 65 634,61 zł/QALY) do 75 043,52 zł/QALY (do 69 394,64 zł/QALY).

Wyniki analizy progowej wskazują, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł (próg aktualny na dzień złożenia wniosku) cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 15 592,81 zł do 52 433,44 zł w wariancie bez RSS, zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 16 273,54 zł do 52 940,11 zł w wariancie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i nowym progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Victrelis w perspektywie płatnika wyniosła od 16 779,83 zł do 56 125,11 zł w wariancie bez RSS, zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 17 460,55 zł do 56 631,79 zł w wariancie bez RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na zmianę opłacalności stosowania danej technologii w zależności od zmiany założeń:

- zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych wcześniej leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na minimalną użyteczność SVR, co powoduje ponad 2-krotne zwiększenie wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. Wskutek takiej zmiany nowa wartość współczynnika ICUR przewyższa próg opłacalności w wariancie bez RSS (ICUR >3xPKB) tj. ICUR bez RSS 125 331,50 zł/QALY (z RSS: 115 235,24 zł/QALY),
- zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0-1 w skali Scheuera na minimalną użyteczność SVR, co powoduje ponad 2-krotne zwiększenie wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. Wskutek takiej zmiany nowa wartość współczynnika ICUR przewyższa próg opłacalności (ICUR >3xPKB) tj. ICUR bez RSS 153 548,13 zł/QALY (z RSS: 141 217,54 zł/QALY).

Wskazać należy także, że ocena opłacalności

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 opinii Agencji nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest „prognoza wydatków płatnika publicznego (NFZ), związanych z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, *treatment naive*) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, *treatment experienced*) o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.”

Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasu. Liczebność populacji wnioskowanej (docelowej) określono na 481 pacjentoterapii w każdym roku.

W analizie zaproponowano scenariusz istniejący, w którym założono, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w populacji docelowej oraz scenariusz nowy, w którym założono, że boceprewir jest refundowany w ramach programu lekowego w szerszej niż obecnie populacji i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku do istniejącej grupy limitowej: „1113.1 Inhibitory proteazy – boceprewir”. Wnioskodawca zakłada 100% rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w populacji docelowej.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy. Koszty, jakie poniesie płatnik publiczny na refundację boceprewiru oszacowano na [redacted] w obu latach analizy. Wyniki analizy wskazują na oszczędności, które wynikają ze zmniejszenia wydatków na interferony pegylowane w wysokości 2 421 517,02 zł oraz diagnostykę w wysokości 230 267,22 zł w obu latach analizy. Zaproponowany instrument podziału ryzyka wpływa na zmniejszenie całkowitych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości [redacted] w obu latach analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt opisu programu lekowego w zakresie kryteriów wyłączenia z programu nie uwzględnia zakończenia leczenia w skutek braku efektu terapii. Rekomendacje PGE HCV 2014 wskazują, że leczenie można uznać za skuteczne jeżeli w 24 tygodniu po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej). W chwili obecnej w opisie programu wskazuje się jedynie na przerwanie terapii po 24 tygodniu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji za pomocą broszur, biuletynów, informacji w mediach itp. o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit w 3 grupach limitowych: 15.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy; 178.2 Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.”

Wnioskodawca nie wskazał źródeł finansowania ogłoszeń w mediach, materiałów informacyjnych itp. ani podmiotu mającego ponieść ww. koszty. Ponadto założono arbitralnie, że 40% chorych skorzysta z możliwości nabycia tańszego odpowiednika (założenie przyjęte bez uzasadnienia).

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych pozwala na pokrycie szacowanych wydatków, jakie poniesie płatnik publiczny w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez produkt Victrelis. Pozwala też wygenerować dodatkowe oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości [redacted].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich z lat 2012-2014: z 2014 r.: Polskiej Grupy Ekspertów HCV, *American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, *Department of Veterans Affairs (DVA)*, Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), oraz *European Association for the Study of the Liver (EASL)*; z 2013 r.: *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO)* oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*; z 2012 r.: *Viral Hepatitis Managed Care Network (VHMCN)* oraz *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*.

Większość wytycznych (oprócz DVA 2014, WGO 2013 oraz CASL 2012) zwraca uwagę na to, że leczone powinny być wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. Niektóre z nich wyszczególniają, że:

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2014),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (AASLD/IDSA 2014, DVA 2014, EASL 2014, CASL 2012),
- u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F2 (w skali Metavir) możliwe jest wstrzymanie się od rozpoczęcia terapii antywirusowej, m.in. w celu oczekiwania na bardziej skuteczne, czy bardziej bezpieczne możliwości terapii (AASLD/IDSA 2014, DVA 2014, EASL 2014; wytyczne CASL 2014 – jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, podobnie jak wytyczne PGE HCV).

Trzy z pięciu najnowszych wytycznych (z 2014 r.), jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz daklataswir (EASL). Zastosowanie boceprewiru w terapii trójlekowej z PegINF+RBV rekomendują – wytyczne WHO z 2014 r. (wymieniają boceprewir jako jedną z możliwości terapeutycznych, wskazując jednocześnie na nowe leki – sofosbuwir oraz symeprewir, które wykazują się mniejszą ilością działań niepożądanych oraz krótszym czasem trwania terapii) oraz

wytyczne PGE HCV z 2014 r. (boceprewir wymieniany jest na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz telaprawirem). Boceprewir jest wymieniany również w wytycznych WGO 2013, SIGN 2013, VHMCN 2012 oraz CASL 2012.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych (Francja – *Haute Autorite de Santé* z 2014 r., Wielka Brytania - *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2012 r., Australia - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* marzec oraz lipiec 2012 r., Kanada - *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* 2011 r., Szkocja - *Scottish Medicines Consortium* 2011 r.) odnoszących się do finansowania leku Victrelis (boceprewir), jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana.

Wszystkie, prócz jednej (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* marzec 2012 r.), opowiadały się za finansowaniem boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1. Jedynie rekomendacja *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z 2011 r. ogranicza terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Victrelis jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości krajów finansowanie leku Victrelis jest ograniczone do odpowiednich populacji, np.: wszyscy pacjenci, z wyjątkiem osób bez odpowiedzi, osoby ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, osoby uprzednio leczone, osoby uprzednio leczone lub nieleczone z marskością wątroby, osoby z wysokim stopniem włóknienia wątroby (F3 i więcej), osoby zakażone HCV o genotypie 1. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, a w jednym (Litwa) nie jest finansowany ze środków publicznych (brak w obrocie). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. We wszystkich krajach finansowanie leku Victrelis ma ograniczenia, które dotyczą m.in. refundacji leku wyłącznie w populacji uprzednio leczonej i nieleczonej z marskością wątroby i/lub stopnia włóknienia (F3 i więcej). W 2 krajach stosowany jest [redacted] (Chorwacja, Łotwa), w 2 krajach (Portugalia, Węgry) stosowane są inne instrumenty podziału ryzyka (wnioskodawca nie wyjaśnił, na czym polegają), zaś w 3 krajach (Estonia, Grecja i Słowacja) nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-284(1)/LP/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), 200 mg, kapsułki twarde, 336 kapsułek, kod EAN: 5909990896325 we wnioskowanym wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera, 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 nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Victrelis (boceprewir) (EAN: 5909990896325) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Victrelis (boceprewir) (EAN: 5909990896325) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”
2. Raport nr AOTM-OT-4351-35/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2” Analiza weryfikacyjna.