



**Rekomendacja nr 13/2015
z dnia 18 lutego 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo,
telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. w ramach programu
lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C, ICD-10 B18.2"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo, telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, wskazującej na niepewność oszacowań korzyści zdrowotnych wobec ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktu Incivo w populacji wnioskowanej określonej w opisie przedstawionego programu leczenia WZW C, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Za negatywną rekomendacją przemawia ryzyko związane z profilem bezpieczeństwa technologii wnioskowanej, niepewność związana z wnioskowaniem o efektywności leczenia przeprowadzonym na podstawie populacji niespójnej z opisem programu lekowego oraz niepewność oszacowań wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika.

Brzmienie wnioskowanych zmian w programie lekowym tylko w ograniczonym stopniu zapewni zwiększenie dostępności do świadczenia dla zakażonych pacjentów, mogących w wyniku zastosowania terapii uzyskać potencjalną korzyść zdrowotną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Incivo, telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2".

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1113.2, inhibitory proteazy – telaprewir. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.



Problem zdrowotny

Opis problemu

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest wywoływane przez wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, wirus HCV), który wpływa na proces apoptozy hepatocytów, a białka wirusa na procesy onkogenezy, stąd jest główną przyczyną marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Drogi zakażenia wirusem:

- i - krwionośna – najczęstsza. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60%.
 - narkomania dożylna
 - nieprawidłowo wykonane procedury medyczne: m.in. iniekcje leków, pobieranie krwi, szycie powłok skórnych, usuwanie zmian skórnych, usuwanie zębów;
 - nieprawidłowo wykonane procedury niemedyce: m.in. manicure, pedicure, strzyżenie, golenie; kolczykowanie, tatuowanie;
- ii - płciowa - ryzykowne kontakty seksualne, wielopartnerstwo;
- iii - wertykalna (około 3%) - przeniesienie zakażenia z matki HCV dodatkowo na dziecko w trakcie porodu. Karmienie piersią noworodka jest bezpieczne - nie dochodzi do zakażenia dziecka.

Wirus HCV występuje w kilku genotypach (odmianach). W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1b (około 75% zakażonych osób). Drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3a – 17% zakażonych.

Najlepiej na leczenie odpowiadają osoby zakażone wirusem o genotypie 2 i 3. Dwukrotnie lepiej niż z genotypem 1 i 4.

Około 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem WZW typu C (określa się je ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstruje żadnych objawów. Występujące przypadki skąpoobjawowe cechuje utrata apetytu, bóle brzucha, zmęczenia i nudności, objawy grypopodobne, pojawia się ciemne zabarwienie moczu i żółtaczka. Na zakażenie wirusem HCV wskazuje obecność we krwi przeciwciał anty HCV, wzrost poziomu transaminazy alaninowej AlAT i asparaginianowej AspAT od kilkuset do tysiąca, a czasem i wyższych wartości. Zakażenie ostre przechodzi w przewlekłe u około 55-85 % osób.

Przedmiotem oceny w ramach wnioskowanego zlecenia jest skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, które definiuje się, jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją wirusem HCV, podczas którego obecność RNA wirusa HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV objawem ujawniającym się najczęściej jest zmęczenie, choć ta postać choroby jest zazwyczaj przez wiele lat niema klinicznie. U około 10% -20% osób zakażonych rozwija się ciężka choroba wątroby.

Niecharakterystyczne objawy opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Celem podejmowanego leczenia jest eradykacja wirusa HCV. Zmniejsza to ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Uważa się, że udowodnionym czynnikiem rokowniczym wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) w przypadku zastosowania terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną, jest polimorfizm genu dla IL28B (interleukiny 28B), substancji związanej ze zdolnością osoby chorej do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczenie zakażenia.

W piśmiennictwie wskazuje się, że genotyp CC dla IL28B, wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania SVR. Genotypy CT i TT uznaje się wspólnie za genotypy o niekorzystnym rokowaniu.

Wnioskowane wskazanie obejmuje populację 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. (Skala Scheuera jest czterostopniowa i ocenia aktywność zapalenia wrotnego, aktywność zapalenia zrazikowego, zwłóknienie. Ostatni 4 stopień skali to marskość wątroby.).

Rokowanie

W ostrym zakażeniu wirusem HCV odnotowuje się samoistne ustąpienie zakażenia (w 15-50% przypadków w zależności od genotypu wirusa), jednak u większości osób rozwija się postać przewlekła, a następnie w ciągu 20-25 lat u 5-20% z nich, rozwija się marskość wątroby.

Wirus HCV jest główną przyczyną marskości wątroby (w konsekwencji niewydolności tego narządu) i raka wątrobowokomórkowego (zapadalność 2-4% osób rocznie).

Na rokowanie WZW typu C oprócz genotypu wirusa, poziomu wirēmii, polimorfizm genu dla IL28B, ma wpływ współwystępowanie innych chorób, szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja wirusem HIV i HBV. Współzakażenie wirusem HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, zmniejsza odpowiedź na leczenie i doprowadza do szybszego rozwoju zwłóknienia wątroby.

Najczęściej występujący w Polsce genotyp wirusa 1b wiąże się z najgorszym rokowaniem. Zakażenie u pacjentów z takim wirusem mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną pozostaje aktywne. Kwalifikuje się ich do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Szacowana wielkość populacji

Szacuje się, że około 2% -3% (130-185 milionów) światowej populacji jest zakażonych wirusem HCV. W krajach rozwiniętych częstość występowania zakażenia HCV określa się na poziomie <2%. W Europie Centralnej i Wschodniej częstość występowania jest wyższa (> 2%).

Szacunki dla Polski wynoszą około 750 – 770 tysięcy. Zapadalność w 2012 r. wynosiła 5,95/100.000 osób. Rocznie w Polsce rozpoznaje się obecnie około 2000 – 2300 nowych zakażeń wirusem HCV.

Według NFZ całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 we wszystkich rodzajach świadczeń w okresie od stycznia 2012 r. do września 2014 r. wahała się od 34 946 do 32 312 osób. Natomiast całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym zrealizowano świadczenia w ramach obowiązującego programu lekowego w analogicznym okresie wynosi od 6 962 do 6 708.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW typu C leczeni są w ramach programu lekowego B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2), gdzie dorosłym w pierwszej linii leczenia podaje się terapię skojarzoną interferonu pegylowanego (PegIFN α) z rybawiryną (RBV) lub interferon w monoterapii w przypadku nadwrażliwości albo przeciwwskazań do rybawiryny.

W drugiej linii leczenia, pacjentom po niepowodzeniu terapii interferonem z rybawiryną a ze stwierdzonym zwłóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera) podawane są inhibitory proteazy serynowej (telaprewir oraz boceprewir) w skojarzeniu z peg-IFN α oraz rybawiryną (terapia podstawowa).

Terapię trójlekową (z telaprewirem lub boceprewirem) stosuje się również u pacjentów nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

Wnioskodawca, jako komparator dla terapii trójlekowej z telaprewirem (TVR/PegINF+RBV) wybrał podstawową terapię dwulekową złożoną z interferonu pegylowanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) lub interferonu pegylowanego alfa 2-b (PegINF alfa-2b) oraz rybawiryny (RBV).

Opis wnioskowanego świadczenia

Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 4A, która jest enzymem wykorzystywanym w replikacji wirusa i został zarejestrowany do leczenia, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 (wirusa) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

Obecnie telaprewir jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” w terapii trójlekowej w populacji pacjentów nieleczonych z włóknieniem w co najmniej 2 stopniu w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T, a także u pacjentów po niepowodzeniu terapii z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna wnioskodawcy została oparta na przeglądzie systematycznym, w wyniku którego odnaleziono opracowania wtórne i pierwotne badania kliniczne będące podstawą do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii telaprewirem w ocenianym wskazaniu.

W wieloośrodkowym, trójramiennym, prospektywnym kontrolowanym placebo podwójnie zaślepionym badaniu RCT ADVANCE, udało się wyekstrahować grupę najbardziej odpowiadającą schematowi leczenia z charakterystyki produktu leczniczego: grupa T12PR24/48 (12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia, a u chorych z RNA HCV wykrywalnym w 4. lub 12. tygodniu kontynuacja terapii dwulekowej do 48. tygodnia) – w tej próbie długość terapii zależała od rodzaju uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej w 4. i 12. tygodniu (terapia zależna od odpowiedzi, RGT, z ang. *response-guided therapy*).

Dla pacjentów z nawrotem choroby po wcześniejszej terapii, nie udało się zidentyfikować zgodnego z wnioskowanym schematu terapii (badanie REALIZE). Autorzy badania przedstawili wyniki w podgrupie również u chorych z marskością wątroby (27% populacji w tej grupie), i u chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie – najbliższa wnioskowanej

poprawnie wyekstrahowana grupa to T12PR48 (12 tygodni terapii telaprewirem, 4 tygodnie placebo w skojarzeniu z 48 tygodniową terapią peg-IFN α z rybawiryną).

Na podstawie włączonych przez wnioskodawcę badań nie jest możliwe określenie skuteczności wnioskowanej technologii w populacji pacjentów wcześniej leczonych przeciwwirusowo po niepowodzeniu terapii i niskim stopniem włóknienia (≤ 1 w skali Scheuera), ze względu na brak wyników dla tak wyodrębnionej populacji.

Populacje z badań przedstawionych przez wnioskodawcę są jedynie możliwie najbardziej zbliżone do wnioskowanych. Co jednak nie zmienia faktu, że nie odpowiadają w pełni kryteriom przedstawionym w opisie programu lekowego.

Interwencja zastosowana w w/w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy w zakresie terapii podstawowej opierała się na interferonie α 2a podczas, gdy wnioskowany program lekowy przewiduje możliwość stosowania α 2a i 2b. Nie ma zatem możliwości określenia efektu terapii wnioskowanym telaprewirem w terapii złożonej z interferonem α 2b.

Głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). We wszystkich badaniach zdefiniowano ją, jako niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia terapii (dolny próg wykrywalności testów wykorzystanych w badaniach wynosił 10 IU/ml).

Wyniki dla populacji chorych wcześniej nieleczonych

Na podstawie badania ADVANCE, dla grupy T12PR24/48, wyniki analizy skuteczności wskazują, że telaprewir wraz z dwulekową terapią podstawową (PegINF+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR):

- ponad półtora raza w populacji osób z włóknieniem ≥ 2 w skali Scheuera (włóknienie wrotne, przęsłowe lub marskość) (RB [95%CI] = 1,66 (1,40; 2,00), NNT = 4 (3; 6));
- blisko trzykrotnie w populacji osób o genotypie IL 28B rs 12979860 C/T (RB [95%CI] = 2,82 (1,91; 4,30), NNT = 3 (2; 4)).

Wyniki badania ADVANCE wskazują także, że w populacji osób o genotypie IL 28-B rs 12979860 C/T istotnie statystycznie zwiększy się prawdopodobieństwo wystąpienia:

- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (RVR), ponad dwadzieścia cztery razy, (RB [95%CI] = 24,12 (6,86; 88,55));
- niewykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. i 12. tygodniu leczenia (eRVR) blisko dwadzieścia trzy razy, (RB [95%CI] = 22,94 (6,52; 84,35)).

Częstość odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV-1 z genotypem T/T vs C/T nie uzyskała istotności statystycznej.

Wyniki dla populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Wyniki badania REALIZE dla grupy leczonej w schemacie T12PR48, pozwalają wnioskować, że telaprewir wraz z dwulekową terapią podstawową (PegINF+RBV) istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24):

- blisko trzy i półkrotnie w populacji osób z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera), (RB [95%CI] = 3,43 (1,84; 6,98));
- ponad piętnastokrotnie w populacji osób z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera), (RB [95%CI] = 15,4 (1,97; 149,65));
- blisko dwu i półkrotnie w populacji osób z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii z brakiem lub minimalnym włóknieniem (< 2 w skali Scheuera), (RB [95%CI] = 2,44 (1,45; 4,76)).

Nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dla wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej 24 tygodnie po zakończeniu terapii (SVR24) w populacji osób z brakiem lub minimalnym włókniem (< 2 w skali Scheuera).

Ocena bezpieczeństwa

Dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych na podstawie badań ADVANCE i PROVE2.

Istotnie statystycznie większe ryzyko na niekorzyść telaprewiru odnotowano dla:

- zakończenia leczenia telaprewirem/placebo z powodu działań niepożądanych ogółem; z powodu wysypki; z powodu niedokrwistości;
- wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej ogółem; zaburzeń skórnych w 3. stopniu ciężkości;
- wystąpienia świądu; wysypki, ciężkiej wysypki;
- wystąpienia nudności;
- wystąpienia żylaków odbytu, dyskomfortu w okolicy odbytu;
- wystąpienia niedokrwistości; przetoczenia krwi z powodu niedokrwistości; wystąpienia ciężkiej niedokrwistości
- wystąpienia choroby oczu;

Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko dla terapii z telaprewirem odnotowano dla:

- wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej;
- odsetka chorych z bólem mięśni;
- prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych, wystąpienia zmniejszenia łaknienia;
- wystąpienia zakażenia.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze a grupą leczoną standardową terapią w ryzyku:

- wystąpienia poważnych działań niepożądanych (w tym: ogółem, niedokrwistość, wysypka, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, omdlenia, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia związane z sercem, choroby oczu, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia naczyniowe, ciężkie działania niepożądane);
- wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; wystąpienia wymiotów; wystąpienia kaszlu; odsetka chorych z bólem pleców.

W badaniu ADVANCE w grupie leczonej interferonem i rybawiryną jeden pacjent popełnił samobójstwo w trakcie leczenia, a w grupie leczonej dodatkowo telaprewirem odnotowano 2 zgony, jeden w wyniku samobójstwa, a drugi z powodu zakażenia HCV i choroby wątroby (wyniki nie były istotne statystycznie).

Dla populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii na podstawie badania REALIZE i PROVE3 REALIZE.

Istotnie statystycznie większe ryzyko na niekorzyść telaprewiru odnotowano dla:

- ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych RR = 2,34 (95% CI: 1,10; 5,09), NNH = 15 (95% CI: 8; 106), ponadto
- wystąpienia zmęczenia, świądu, wysypki, nudności (REALIZE), biegunki, żylaków odbytu, niedokrwistości, bezsenności (PROVE3).

Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko na niekorzyść telaprewiru odnotowano dla:

- przedwczesnego zakończenia leczenia, astenii.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą kontrolną w ryzyku wystąpienia: ciężkiej wysypki (3. stopnia), nudności (PROVE3), bezsenności (REALIZE), depresji.

Wskazać należy, że uzyskane wyniki mogą nie znaleźć przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną (i rzeczywistość płatnika publicznego) z uwagi na:

- brak wyników dla populacji, w której występowałyby jednocześnie kryteria określające genotyp oraz stopień włóknienia wątroby;
- niejednorodność populacji objętych badaniem względem proponowanej we wnioskowanym programie lekowym (w ocenianych przeglądach systematycznych część populacji nie miała oznaczonego genotypowania wirusa, kwalifikacja pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HBV i HIV, brak oznaczenia genotypu IL28B, telaprewir stosowany w monoterapii);
- stratyfikację pacjentów w badaniach ze względu na rasę i brak wyróżnienia wyników uzyskiwanych w grupie odpowiadającej populacji polskiej;
- wyniki w populacji uwzględniającej polimorfizm genu IL28 zostały oszacowane w analizie post hoc (na ograniczenie użyteczności uzyskanych wyników wskazuje również fakt, że badanie populacje były licznie małe).

Według ChPL Incivo najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem telaprewiru, występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów to: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, bóle odbytu, świąd i wysypka.

Informacje dodatkowe i komunikaty bezpieczeństwa

EMA European Medicines Agency:

- najczęstsze działania niepożądane, występujące u > 1 na 10 pacjentów należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka;
- telaprewir nie powinien być stosowany z lekami, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A; lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III; z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem).
- odnotowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią);
- odnotowano znaczące działania niepożądane: ciężka wysypka i poważne reakcje skórne; podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. Stevens Johnson Syndrome), odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. poważne reakcje skórne, SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) występowały u 0,5% pacjentów. W badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów, ale ogółem były one raportowane i często były następstwem działań niepożądanych związanych ze skórą.

Europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European databa-se of suspected adverse drug reaction report), informacje z systemu EudraVigilance:

- do października 2014 raportowano o 2733 chorych z działaniami niepożądanymi: najczęstsze: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (1062 przypadki, 39,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (1048 przypadków, 38%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (662 przypadki, 24%).

FDA Food and Drug Administration:

- najczęstsze działania niepożądane: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu;

- zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości;
- leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości;
- należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem;
- nie jest wskazane stosowanie telaprewiru z lowastatyną lub symwastatyną z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym).

AERS/FDA (ang. Adverse Event Reporting System)

- komunikaty bezpieczeństwa do poważnych reakcji skórnych zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz zespół Lyella (TEN).

Skuteczność praktyczna

Do analizy wnioskowanej technologii w celu odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, włączono dwa prospektywne wieloośrodkowe badania bez randomizacji Backus 2014 (w populacji wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii, z grupą kontrolną) i Muir 2011 (w populacji chorych po niepowodzeniu terapii, bez grupy kontrolnej).

Badanie Muir 2011 obejmowało pacjentów z grup kontrolnych wcześniejszych badań PROVE1, PROVE2, PROVE3. W badaniach tych dokonywano stratyfikacji m. in. ze względu na rasę, co nie odzwierciedla rzeczywistych polskich warunków demograficznych i realiów płatnika publicznego. Badanie PROVE1 nie zostało opisane w materiałach wnioskodawcy. Populacja w badaniu Backus 2014 nie była zgodna z wnioskowaną, są też wątpliwości co do możliwości przełożenia uzyskanych wyników na rzeczywistość płatnika publicznego z uwagi na inne skale zastosowane do oceny stopnia zwłóknienia wątroby oraz inny niż wnioskowany w programie lekowym schemat terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została opracowana z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*), w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + Pacjent) w 70-letnim horyzoncie czasowym.

Uzyskane wyniki wskazują, że dla terapii z telaprewirem (+leczenie podstawowe) vs leczenie podstawowe z perspektywy płatnika i (wspólnej) współczynnik ICUR (zł/QALY) bez uwzględnienia RSS wynosi:

- dla populacji nieleczonych z genotypem IL28B CT: 52 528 (47 478) zł/QALY,
- dla populacji nieleczonych ze zwłóknieniem w stopniu \geq F2: 93 623 (88 590) zł/QALY,
- dla populacji uprzednio leczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera: 99 801 (94 037) zł/QALY.

Natomiast wyniki porównania terapii z telaprewirem (+leczenie podstawowe) vs leczenie podstawowe z perspektywy płatnika i (wspólnej) współczynnik ICUR (zł/QALY) z uwzględnieniem RSS wynosi:

- dla populacji nieleczonych z genotypem IL28B CT: [redacted] zł/QALY,
- dla populacji nieleczonych ze zwłóknieniem w stopniu \geq F2: [redacted] zł/QALY,
- dla populacji uprzednio leczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera: [redacted] zł/QALY.

Uzyskane wyniki mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej z uwagi na:

- fakt, że analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera dowodów potwierdzających, że dodanie telaprewiru wpływa na jakość życia pacjentów z WZW C w populacji wnioskowanej (uwzględniono wyniki badania w populacji ogólnej);
- nieprzedstawienie w analizie klinicznej wyników dla populacji, w której występowałyby jednocześnie 2 wnioskowane kryteria włączenia, tj. genotyp IL28B oraz zwłóknienie wątroby w stopniu \geq 2;
- fakt, że w założonym horyzoncie czasowym pacjent może dożyć 110 lat (średni wiek pacjentów rozpoczynających terapię wynosi w Polsce 47,5 lat);
- zastosowanie w modelu ekonomicznym innej skali oceny włóknienia wątroby niż opisywana we wnioskowanym programie lekowym.

Przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY oszacowana cena progowa produktu leczniczego Incivo jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym ([redacted]/opakowanie) i wynosi z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej odpowiednio bez RSS i z (RSS) w PLN odpowiednio:

- dla populacji nieleczonych z genotypem IL28B CT: 17 075,64 ([redacted]) i 17 675,61 ([redacted]);

- dla populacji nieleczonych ze zwłóknieniem w stopniu \geq F2: 11 023,36 () i 11 394,46 ();
- dla populacji uprzednio leczonych przeciwwirusowo, u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu 0-1 w skali Scheuera: 10 520,17 () i 10 931,12 ().

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Oceniana interwencja wnioskowana jest do stosowania w schemacie trójlekowym, jako dodana do refundowanej, wcześniej stosowanej we wnioskowanej populacji, terapii podstawowej (dwulekowej: interferon + rybawiryna). Komparatorem refundowanym jest ta sama terapia podstawowa (interferon + rybawiryna), która następnie będzie stosowana w schemacie trójlekowym w sytuacji objęcia refundacją wnioskowanego programu. Kosztem różnicującym jest zatem koszt ocenianej terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

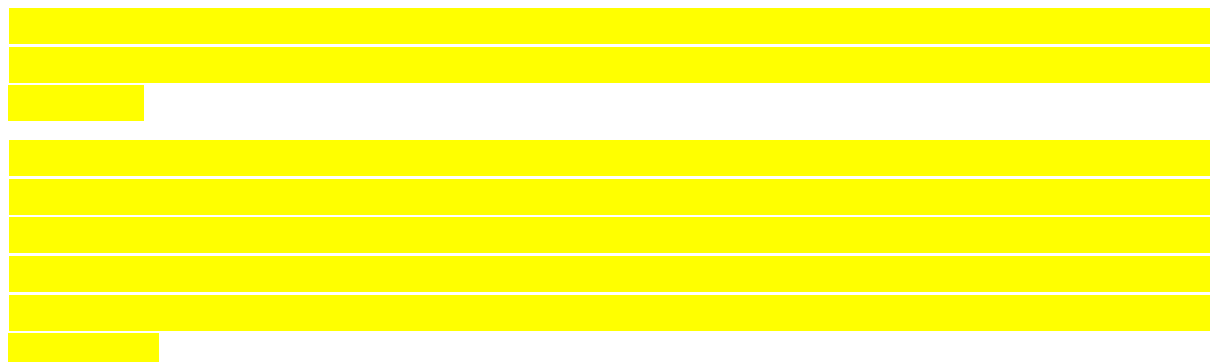
Analiza wpływu na budżet płatnika dostarczona przez wnioskodawcę została przygotowana z założeniem perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uzyskane wyniki wskazują, że objęcie refundacją telaprewiru we wnioskowanych wskazaniach wpływa na wzrost kosztów o 15,4 mln zł i 41,6 mln zł w pierwszych dwóch latach refundacji w całym programie lekowym w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

Uzyskane wyniki mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na:

- brak danych do liczbie pacjentów z określonym stopniem zwłóknienia wątroby (założenie, że jest to taka sama proporcja pacjentów jak w programie lekowym nie zwiększa pewności co do oszacowań);
- brak danych o rzeczywistej liczbie pacjentów nieskutecznie leczonych z niskim stopniem zwłóknienia wątroby kwalifikujących się do leczenia zgodnie z wnioskowanym programem
- niekontrolowany czas terapii w ramach aktualnie realizowanego programu (brak odpowiedzi na leczenie nie wyłącza z leczenia, a jedynie okresowo przerywa terapię).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji w brzmieniu wnioskowanego programu leczenia WZW C:

- wymóg genotypowania w odniesieniu do polimorficznego genu dla interleukiny 28B i kwalifikacja pacjentów do programu w oparciu o ten genotyp jest niezgodny z wytycznymi PGE HCV i EASL, które wskazują, że diagnostyka w tym kierunku jest zbędna i może ograniczać dostęp do terapii bez korzyści farmakoekonomicznych;
- nie uwzględnia się 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.
- propozycja włączenia do terapii trójlekowej populacji ze znikomym lub łagodnym zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1 w skali Scheuera nie jest zalecana przez CADTH, a wytyczne kliniczne zalecają wstrzymanie się od wdrożenia leczenia dostępnymi schematami leczenia do chwili progresji choroby, lub wprowadzenia terapii o wyższym profilu bezpieczeństwa niż terapia oparta na interferonach.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej, jako źródło oszczędności zaproponowano wykorzystanie rozwiązania polegającego na objęciu finansowaniem ze środków publicznych odpowiedników produktów dotychczas refundowanych w ramach programów lekowych: trastuzumabu (Herceptin), rytuksymabu (MabThera) i etanerceptu (Enbrel).

Produkty te umieszczone są w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” i obecnie nie posiadają refundowanych odpowiedników.

Wnioskodawca prognozuje pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla tych leków z uwagi na wygaśnięcie ochrony patentowej (dla produktów Herceptin i MabThera ochrona wygasła, dla Enbrel wygasa w 1. półroczu bieżącego roku).

Wnioskodawca oczekuje, że objęcie refundacją odpowiedników w/w preparatów referencyjnych zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, spowoduje obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach każdej grupy limitowej o co najmniej 25%.

Wnioskodawca szacuje, że proponowane rozwiązanie uwolni środki w wysokości ok. 140 mln PLN, co przewyższy szacowane wydatki płatnika publicznego o [] zł w pierwszym roku refundacji i [] zł w drugim roku refundacji.

Zaznaczyć należy, że szacowana populacja docelowa dla terapii będącej przedmiotem prognoz posiada tendencję wzrostową, a rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę spowoduje jednorazowe uwolnienie środków.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania wydanych przez różne organizacje: 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).

Po dopuszczeniu do obrotu inhibitorów proteazy serynowej (w tym telaprewir) szereg organizacji zrewidowało swoje wytyczne wskazując leki z tej grupy, jako element nowego standardu leczenia, który zastępuje dotychczasową dwulekową terapię peg-IFN α i rybawiryną.

Jednak najnowsze wytyczne (cztery z pięciu najnowszych z 2014 r.), zalecają do podawania w terapii trójlekowej: sofosbuwir, symeprewir (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz daklataswir (EASL), jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Równocześnie nie zalecają terapii trójlekowej peg-IFN α (2a lub 2b) z rybawiryną i z udziałem telaprewiru lub boceprewiru.

Spośród najnowszych wytycznych tylko wytyczne WHO z 2014 r. wymieniają telaprewir, jako jedną z możliwości terapeutycznych. Wprawdzie zalecają terapię trójlekową z boceprewirem i telaprewirem w terapii dla osób z genotypem 1 wirusa, jako bardziej wskazaną niż dwulekowa, ale równocześnie podkreślają zalety stosowania w terapii osób z genotypem wirusa 1 sofosbuwiru, a u zakażonych genotypem wirusa 1b symeprewiru, wskazując, że wykazują się one mniejszą ilością działań niepożądanych oraz krótszym czasem trwania terapii.

W wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGU HCV) z 2014 r. wymieniono telaprewir na równi z sofosbuwirem, symeprewirem, daklataswirem oraz boceprewirem. Zaznaczono także (podobnie, jak w rekomendacji EASL 2014), że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych.

W starszych wytycznych wymienia się telaprewir, jako możliwą opcję terapeutyczną: WGO 2013, SIGN 2013, VHMCN 2012 oraz CASL 2012.

AASLD/IDSA 2014: nie rekomenduje się PegINF+RBV+BOC/TVR_u osób z genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych, lub z niepowodzeniem terapii.

DVA 2014: nie wymienia się w rekomendacji telaprewiru, lecz schematy z zastosowaniem sofosbuwiru, symeprewiru, daklataswiru.

EASL 2014 - nie wymienia się w rekomendacji telaprewiru, lecz schematy z zastosowaniem sofosbuwiru, symeprewiru, daklataswiru.

World Health Organization (WHO) 2014 – terapia trójlekowa (BOC/TVR+PegINF+RBV) dla osób z genotypem 1 wirusa jest bardziej rekomendowana niż terapia dwulekowa.

WGO 2013 - jako leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) zostały wymienione: boceprewir oraz telaprewir.

SIGN 2013 – u osób z genotypem 1 wirusa leczonych i nieleczonych, ze zwłóknieniem lub bez terapia trójlekowa BOC/TVR+PegINF+RBV.

VHMCN 2012 - dla osób z genotypem 1 wirusa jest terapia trójlekowa z boceprewirem oraz telaprewirem.

CASL 2012 - dla osób z genotypem 1 wirusa BOC/TVR+PegINF+RBV.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych (Francja - HAS z 2014 i 2011 r., Kanada – CADTH/CDEC z 2013 i 2012 r., Wielka Brytania - NICE z 2012 r., Australia - PBAC 2012 i 2011 r., Szkocja – 2 x SMC 2011 r., Wielka Brytania – GMMMG z 2011 r.

- wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące finansowania telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem o genotypie 1 i dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana.
- spośród odnalezionych rekomendacji 7 było pozytywnych, a jedna - negatywna;
- jedna rekomendacja - australijskiej PBAC z 2011 r. była negatywna z powodu niepewności co do zużycia zasobów w zakresie wpływu na budżet. Rozpatrywany wniosek o refundację został złożony przed zakończeniem procesu rejestracji;
- CADTH w rekomendacji z 2013 i 2012 r. ograniczył terapię dla pacjentów mających określone stopnie włóknienia wątroby (F2 i więcej).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Incivo:

- jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano);
- lek jest finansowany w 100%;
- w dwóch krajach (Niemcy, Włochy) z 16. są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka (objęte klauzulą poufności);
- w pozostałych 14 krajach (z 16) nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita;
- w odniesieniu do krajów (Estonia, Słowacja, Węgry) spośród tych o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, wnioskodawca podaje informacje, że na rynku nie występuje wielkość opakowania zewnętrznego będąca przedmiotem rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji:

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.12.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-389(1)/LP/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivio, telaprevir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2", 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 21/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Incivo (telaprewir) (EAN: 5909990916436) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Incivo (telaprewir) (EAN: 5909990916436) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-40/2014.
3. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c> (data dostępu 12.02.2015).
4. http://www.hepatomedica.pl/?element=guest&action=show&id_submenu=39 (data dostępu 12.02.2015)