



**Rekomendacja nr 24/2015  
z dnia 30 marca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio,  
symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, stosowanego  
w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego  
zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2"**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2", pod warunkiem uzyskania porównywalnych miesięcznych kosztów terapii symeprewirem do kosztów terapii boceprewirem/telaprewirem oraz pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie uzależniać finansowanie terapii od uzyskiwanych efektów zdrowotnych i dzięki któremu będzie możliwe monitorowanie efektów zdrowotnych stosowanej terapii.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów wnioskowanej terapii z technologiami obecnie stosowanymi, rekomenduje objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii.

Ocena skuteczności stosowania wnioskowanego produktu wskazuje na możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne w docelowej populacji HCV-1, ale przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalność terapii symeprewirem względem telaprewiru i boceprewiru. Przez co nie jest zasadne finansowanie terapii symeprewirem powyżej kosztów aktualnie stosowanych terapii boceprewirem i telaprewirem.

Na przewagę nad dotychczas stosowanymi schematami leczenia wskazywać mogą przede wszystkim wyniki oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, ale brak dowodów jednoznacznie wskazujących na przewagę ocenianej terapii, które uzasadniałyby wzrost kosztów terapii.

W perspektywie płatnika publicznego zastosowanie schematu terapii trójlekowej z symeprewirem zamiast dwulekowej peginterferonu z rybawiryną wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej w horyzoncie analizy.



Dowody naukowe przedstawione dla leczenia pacjentów z genotypem 4 mają bardzo ograniczoną wiarygodność (badanie pierwotne bez grupy kontrolnej). Ze względu na bezpieczeństwo pacjentów z genotypem 4 oraz mając na względzie uzyskanie terapii kosztowo efektywnej, objęcie refundacją symeprewiru szczególnie w tej populacji wymagałoby uzależnienia refundacji od uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Najnowsze międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej z dwóch ostatnich lat podkreślają zmiany, jakie zaszły w ostatnim okresie w możliwościach skutecznego leczenia pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Jednakże bez rozwiązań monitorujących efekty zdrowotnej uzyskiwane dzięki stosowanym terapiom nie jest możliwa ocena w jakim stopniu terapia HCV finansowa ze środków publicznych jest skuteczna i bezpieczna w Polsce i w jakim stopniu wpływa na eradykację HCV w Polsce.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2".

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, i wydawany pacjentom: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE].

### **Problem zdrowotny**

#### Opis problemu

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) 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.

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, objawy grypopodobne, bóle brzucha, zmęczenia i nudności, 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.

Niecharakterystyczne objawy opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Zakażenie ostre przechodzi w przewlekłe u około 55-85 % osób.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV najczęściej ujawniającym się objawem jest zmęczenie, choć ta postać choroby jest zazwyczaj przez wiele lat niema klinicznie. U około 10% -20% osób zakażonych w ciągu 20-25 lat rozwija się ciężka choroba wątroby.

Wirus HCV się znaczną zmiennością genetyczną. Istnieje sześć głównych genotypów (odmian) wirusa. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 - jego obecność stwierdzono u 86% ogółu zakażonych (w tym genotyp 1b -około 75% zakażonych osób). Drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3a – 17% zakażonych.

Celem podejmowanego leczenia jest eradykacja wirusa HCV.

Eradykacja wirusa zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

### Rokowanie

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

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

Zgodnie z danymi GUS systematycznemu wzrostowi ulega liczba zgonów spowodowanych HCV. W 2012 r. w Polsce zmarło z tego powodu 217 osób. Przekłada się to na umieralność równą 0,56 na 100 tys. osób. Liczba zgonów spowodowanych nowotworem wątroby (C22) w 2011 r. według Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła 1 941, a w 2012 – 2 027. Przy czym należy wskazać, że nie ma informacji jaki odsetek tych zgonów związany jest z infekcją HCV.

### 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%). Według różnych źródeł sięga nawet do 6%.

Szacunki dla Polski wynoszą około 750 – 770 tysięcy. Do potwierdzenia aktywnej infekcji konieczne jest wykazanie obecności materiału genetycznego wirusa. Odsetek osób w populacji Polski, u których występują zarówno przeciwciała, jak i materiał genetyczny wirusa, wynosi ok. 0,6%, co pozwala oszacować liczbę zakażonych na ok. 231 tys. osób.

Zapadalność w 2012 r. wynosiła 5,95/100.000 osób, ale w 2013 r. odnotowano 2 642 nowe incydenty zakażenia HCV, co oznacza średnio 7 nowych przypadków na każde 100 tys. osób. Według różnych źródeł rocznie w Polsce rozpoznaje się obecnie około 2 000 – 2 300 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  $\alpha$ )

z rybawiryną (RBV) lub interferon w monoterapii w przypadku nadwrażliwości albo przeciwwskazań do rybawiryny.

Komparatorami dla wnioskowanego schematu terapeutycznego zawierającego symeprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (SMV/PR), są:

- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR),
  - schemat trójlekowy zawierający boceprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (BOC+PR),
  - schemat trójlekowy zawierający telaprewir+peginterferon alfa+rybawirynę (TPV+PR),
- w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 4 uprzednio leczonych jak i nieleczonych, bez polimorfizmu NS3 Q80K:
  - schemat dwulekowy zawierający peginterferon alfa+rybawirynę (PR).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Symeprewir (SMV) jest lekiem antywirusowym (DAA, ang. *direct-acting antiviral agents*, specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa) i hamuje aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz dla genotypów 1a i 1b.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego symeprewir jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów tylko w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (peginterferon alfa + rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. lub sofosbuwir (+/- rybawiryna)). Produktu Olysio nie wolno podawać w monoterapii.

Nie badano skuteczności produktu Olysio u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV.

Oceniany produkt nie jest objęty refundacją w żadnym wskazaniu.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu OLYSIO u pacjentów powtórnie leczonych, którzy mieli niepowodzenie podczas leczenia z zastosowaniem inhibitora proteazy HCV NS3-4A

Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem Olysio z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K.

Wnioskowany program „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” wskazuje m.in. subpopulacje docelowe dla terapii symeprewirem stosowanym w skojarzeniu z interferonami pegylowanymi alfa oraz rybawiryną

1. u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4:
  - a) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
  - b) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo
  - c) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo
  - d) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).
2. u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 uprzednio nieleczonych:
  - a) u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a oraz

b) u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 TT lub C/T.

W każdym wskazaniu, w przypadku pacjentów z genotypem 1a HCV, należy potwierdzić brak mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy.

### **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.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (terapia trójlekowa z symeprewirem) badano odrębnie w poszczególnych wskazaniach.

### **POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH**

Terapia symeprewirem +PR porównana wobec dwulekowej peginterferonu z rybawiryną (PR) na podstawie 3 badań pierwotnych (*Fried 2013, Jacobson 2014, Manns 2014*):

- ocenionych na 4-5/5 w skali Jadad);
- prowadzonych na łącznej populacji 939 osób;
- z okresem leczenia do 48 tyg. i 24 tyg okresem obserwacji;
- z hipotezą *superiority* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego SVR w 72. tygodniu badania (SVR72) (niezależnie od długości okresu leczenia) lub 12 tygodni (SVR12) po zaplanowanym zakończeniu leczenia).

### **Skuteczność kliniczna**

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR): Istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii z symeprewirem wskazano dla:
  - częstości uzyskiwania SVR12 oraz SVR24,
  - większego odsetka chorych uzyskujących SVR72 (77,9% vs 64,9%, gr. kontrolna,  $p < 0,05$ ), (w raporcie wnioskodawcy różnica między grupami nie była istotna statystycznie)
  - częstości występowania SVR12 dla większości podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym polimorfizmem NS3 Q80K
- Przełom wirusologiczny: brak różnic IS
- Nawrót wirerii: Niższe IS ryzyko nawrotu w grupie otrzymującej SYM
- Jakość życia, oceniana w różnych kwestionariuszach; dane przedstawiano opisowo: Istotnie statystycznie lepszy wynik na korzyść symeprewiru uzyskano w odniesieniu do:
  - nasilenia objawów zmęczenia
  - oceny produktywności w pracy
  - oceny upośledzenia codziennej aktywności

Wzrost nasilenia objawów depresji w grupie symeprewiru wystąpił w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia, po czym uległ zmniejszeniu do wartości wyjściowych między 36. a 48. tygodniem, natomiast w grupie kontrolnej dopiero w 60. tygodniu obserwacji.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem odsetka dni absencji w pracy.

#### Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane - różnice nie były istotne statystycznie dla punktów końcowych:
  - zdarzenia niepożądane ogółem;
  - najczęstsze zdarzenia niepożądane - zmęczenie, ból głowy, gorączka, objawy grypopodobne;
  - pozostałe najczęstsze zdarzenia niepożądane - astenia, drażliwość, suchość skóry, łysienie, nudności, biegunka, bezsenność, depresja, ból mięśni, ból stawów, kaszel, duszności, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, konieczność wykonania badań diagnostycznych, zaburzenia łaknienia, czy zaburzenia oka.
- Zdarzenia niepożądane 3. i 4. Stopnia: Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia odnotowano dla SMV w próbie *QUEST-1* (28% vs 38%, RR = 0,73 [95% CI: 0,55; 0,98]). W pozostałych badaniach częstość występowania była zbliżona pomiędzy grupami.
- Poważne zdarzenia niepożądane: Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był niewielki i nie różnił się pomiędzy grupami.
- Zdarzenia niepożądane istotne klinicznie: - istotnie statystycznie częściej w grupie SMV występowały:
  - wysypka, badanie *QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, RR=2,12 [95%CI: 1,28; 3,59],
  - świąd, badanie *QUEST-1*, okres 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: 1,82 [95%CI: 1,13; 3,00] oraz RR=1,50 [95%CI: 1,03; 2,22],
  - hiperbilirubinemia, badanie *QUEST-2*, 12 tyg. terapii trójlekowej, jak i cały okres terapii, odpowiednio: RR=4,00 [95%CI: 1,32; 12,39] oraz RR=4,17 [95%CI: 1,38;12,89].
- Nieistotnie statystycznie częściej w grupie SVM występowały: wysypka, świąd oraz hiperbilirubinemia.
- Nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie SVM: zmniejszenie stężenia hemoglobiny.
- Nieistotne statystycznie różnice występowały w odniesieniu do częstości występowania: niedokrwistości, neutropenią
- Zgon – odnotowane 2 zgony w grupie z SVM symeprewirem uznano za niezwiązane z terapią.

#### POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH

Porównanie pośrednie symeprewiru (w schemacie +PR) vs boceprewir/telaprewir (w schemacie +PR).

#### Skuteczność kliniczna:

- SVR: Brak różnic IS względem TVP/BOC w populacjach objętych refundacją

#### Bezpieczeństwo:

- Działania niepożądane ogółem: brak różnic IS
- Poważne działania niepożądane: brak różnic IS
- Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych: brak różnic IS
- Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym: brak różnic IS dla zdarzeń: neutropenią oraz wysypka; różnice IS dla zdarzeń: niedokrwistość i świąd

#### POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w porównaniu do dwulekowej peginterferonu z rybawiryną (PR) przeprowadzono na podstawie 2 badań pierwotnych (Forns 2014, Zeuzem 2014);

- ocenionych na 4/5 w skali Jadad);
- prowadzonych na łącznej populacji 525 osób;
- z okresem leczenia do 48 tyg. i 24 tyg okresem obserwacji;
- z hipotezą *superiority* dla I° punktu końcowego SVR w 12 i 24 tygodni (SVR12 i SVR24) po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

#### Skuteczność kliniczna

- częstość występowania SVR12: różnica IS na korzyść grupy otrzymującej SYM
- częstość występowania SVR24: Różnice istotnie statystycznie pomiędzy grupami wypadły na korzyść SVM dla większości analizowanych podgrup. Jedynie w podgrupie pacjentów z obecnym polimorfizmem NS3 Q80K różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.
- Jakość życia: Istotnie statystycznie lepsze wyniki uzyskano w grupie SMV dla:
  - nasilenia zmęczenia,
  - ograniczenia produktywności w pracy,
  - codziennej aktywności.
- Różnica w ocenie liczby dni absencji w pracy nie była istotna statystycznie.

#### Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem: brak istotności statystycznej różnic w 48 tyg. okresie leczenia
- Zdarzenia niepożądane 3. i 4. Stopnia: zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia - różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie
- Poważne zdarzenia niepożądane: Różnice między grupami były nieistotne statystycznie.
- Zdarzenia niepożądane o specjalnym/istotnym klinicznie znaczeniu: Częściej w grupie pacjentów otrzymujących terapię 3-lekową z SMV występowały istotne klinicznie zdarzenia niepożądane takie jak wysypka, świąd, niedokrwistość, neutropenia oraz nadwrażliwość na światło, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

#### **POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w porównaniu względem terapii telaprewirem (TPV), na podstawie badania pierwotnego, które nie zostało dotychczas opublikowane (ATTAIN):

- ocenionego na 5/5 w skali Jadad;
- prowadzonego na łącznej populacji 763 osób,
- z okresem leczenia do 48 tyg. i 24 tyg okresem obserwacji;
- z hipotezą *non-inferiority* dla I° punktu końcowego SVR w 12 tygodni (SVR12) po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

#### Skuteczność kliniczna

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12): Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wykazano dla częstości występowania SVR12 wskazując niemniejszą skuteczność terapii z symeprewirem od terapii z telaprewirem:
  - w populacji ogólnej;
  - u chorych z brakiem polimorfizmu Q80K;
  - w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1a/inny i brakiem mutacji Q80K lub chorych z HCV o genotypie 1b;
  - w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju wcześniejszej odpowiedzi, brak lub odpowiedź częściowa na wcześniejszą terapię peg-IFN/RBV.

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR24): Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wykazano dla częstości występowania SVR24. Analiza w podgrupach również nie wykazała różnic między interwencjami.
- Nawrót wirerii: Brak różnic IS
- Przełom wirusologiczny: Brak różnic IS
- Niepowodzenie wirusologiczne: Brak różnic IS
- Jakość życia: W obu badanych grupach nastąpiło pogorszenie wyników oceny jakości życia w okresie pierwszych 12 tygodni terapii. Mniejsze pogorszenie jakości życia w czasie pierwszych 12 tygodni terapii 3-lekowej z SMV vs TPV odnotowano dla:
  - zmian w nasileniu zmęczenia (kwestionariusz FSS),
  - objawów depresyjnych (kwestionariusz CES-D),
  - zmniejszenia produktywności,
  - upośledzenia codziennej czynności
  - zwiększenia absencji w pracy (kwestionariusz WPAI: Hepatitis C), j
  - jakości życia (kwestionariusz EQ-5D),
  - nasilenia wysypki i świądu oraz ich wpływu na jakość życia (kwestionariusz Skindex 16).
- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania istotnego klinicznie pogorszenia wyników.
- Istotnie statystycznie lepszy wynik w skali EQ-5D VAS dla populacji chorych uzyskujących SVR12 odnotowano u chorych z grupy SMV vs TPV.
- Analiza dla pozostałych podgrup nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
  - Oporność na leczenie: Istotnie statystycznie większy odsetek chorych był w grupie SMV niż TPV (odpowiednio 95,9% vs 82,8%), RR=1,16 [95% CI: 1,07; 1,27].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami SMV vs TPV pod względem:

- genotypu HCV (1 a/inny niż 1b bądź 1b),
- obecności lub braku polimorfizmu Q80K.

#### Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem: istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem RR=0,96 [95%CI: 0,93;0,99]. w grupie SMV.
- Zdarzenia niepożądane 3. i 4. Stopnia:
  - częściej istotnie statystycznie w SMV występowały zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia:
    - konieczność wykonania dodatkowych badań z powodu: zmniejszonej liczby neutrofilów RR=9,12 [95%CI: 1,51; 55,54]), zwiększonej aktywności ALT (RR=11,14 [95%CI: 1,09; 114,48]), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem (RR= 3,38 [95%CI: 1,01;11,32]);
  - rzadziej istotnie statystycznie w SMV występowały zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia:
    - niedokrwistość (dla 12 tyg. oraz całego okresu terapii RR=0,21 [95%CI: 0,08; 0,53] oraz RR=0,23 [95%CI: 0,10; 0,52]);
    - zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania (dla 12 tyg. oraz całego okresu terapii RR=0,34 [95%CI: 0,13; 0,88] oraz RR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,97]);
    - zmęczenie (dla 12 tyg. oraz całego okresu terapii RR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,40] oraz RR=0,08 [95% CI: 0,01; 0,50]);
    - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (RR= 0,25 [95%CI: 0,08; 0,83]);



- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (dla 12 tyg. oraz całego okresu terapii RR=0,20 [95% CI: 0,05; 0,82] oraz RR=0,28 [95% CI: 0,08; 0,91]);
- świąd (RR=0,09 [95% CI: 0,01; 0,94]).
- Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane ze stosowaną terapią: Istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko ich wystąpienia w grupie SMV RR=0,95 [95%CI: 0,91;0,98].
  - ze znamienne mniejszą częstością zdarzenia raportowano je w grupie SMV - 69,7% vs 85,9% (RR=0,81 [95% CI: 0,75; 0,87], w tym
  - u 6,9% vs 15,6% chorych takie zdarzenie niepożądane miało nasilenie 3. lub 4. stopnia (RR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,68]),
  - u 1,1% vs 6,5% zostały uznane za poważne zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem

- Poważne zdarzenia niepożądane:
  - Nie odnotowano wyników na niekorzyść SMV, które byłyby istotne statystycznie.
  - Istotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej SMV występowały:
    - poważne zdarzenia niepożądane ogółem ( ) oraz dla całego okresu terapii: 5,8% vs 14,1%, RR=0,41 [95%CI: 0,26;0,66],
    - zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem (wynik dla 12 tyg. okresu leczenia: 0,5% vs 5,2%, RR=0,10 [95%CI: 0,03; 0,39] oraz dla całego okresu terapii: 1,6% vs 5,5%, RR=0,29 [95%CI: 0,12; 0,69], a także w postaci niedokrwistości ( ) RR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,49] oraz dla całego okresu terapii: RR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,49].
- Zdarzenia niepożądane o specjalnym/istotnym klinicznie znaczeniu: wzrost stężenia bilirubiny -
- Zdarzenia niepożądane o specjalnym/istotnym klinicznie znaczeniu: Istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej SMV występowały zdarzenia niepożądane istotne klinicznie:

### **POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-1 PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII**

Porównanie pośrednie symeprewiru (w schemacie +PR) vs boceprewir/telaprewir (w schemacie +PR).

#### **Skuteczność kliniczna:**

- SVR: Brak różnic IS względem TVP/BOC w populacjach objętych refundacją

#### **Bezpieczeństwo**

- Poważne działania niepożądane występowały z porównywalną częstością między grupami
- Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było porównywalne między grupami
- Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym: różnice IS dla zdarzeń niedokrwistość i świąd; brak różnic IS dla zdarzeń: neutropenię i wysypka.

### **POPULACJA PACJENTÓW Z HCV-4, CHOROZY WCZEŚNIEJ NIELECZENI LUB PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono wykorzystując wyniki kohorty z prospektywnego badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej i zaślepienia (RESTORE, publikacja *Moreno 2015*); badanie:

- oceniono na 7/8 pkt w skali NICE;
- przeprowadzono na próbie 107 osób;
- z okresem interwencji 24 lub 48 tyg. i 24 tyg. okresem obserwacji;
- w populacji ITT, dla głównego pk również *per-protocol*

#### Skuteczność kliniczna

- Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) w populacji ogólnej:
  - częstość występowania SVR12 populacji ogólnej wyniosła 65,4% (95% CI: 56,4%; 74,4%).
  - odsetek chorych z SVR12 w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych był większy niż w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych, odpowiednio 82,9% vs 56,9%.
- Wszyscy pacjenci, którzy uzyskali SVR12, uzyskali także SVR24.

Wyniki dla terapii symeprewirem z tego badania zestawiono z wynikami ramienia kontrolnego (PR) zaczerpniętego z innej publikacji (Amaris 2014, zaktualizowane o publikację Shehab 2014 zastosowana technika MAIC (Matching-adjusted indirect comparison analysis) uwzględniała wyniki dla komparatora (P+R).) i przedstawiono porównanie pośrednie, które wskazywało na wyższość terapii symeprewirem.

- Szansa wystąpienia SVR w ocenianej populacji względem komparatora była od 3,3 do 10,3 razy większa.

#### Bezpieczeństwo:

- Zdarzenia niepożądane ogółem
  - najczęstsze zdarzenia niepożądanych w trakcie leczenia SMV: choroby grypopodobne (45,8%), astenia (42,1%) oraz zmęczenie (34,6%).
  -
- Zdarzenia niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
  - ogółem odnotowano je
  - do najczęstszych zdarzeń niepożądanych uznanych przez badaczy za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem symeprewiru należały:
- Poważne zdarzenia niepożądane: obserwowano u 4,7% chorych.

- Zdarzenia niepożądane o specjalnym/klinicznym znaczeniu: Wzrost stężenia bilirubiny 2. stopnia odnotowano [redacted]. W trakcie terapii trójlekowej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o klinicznym znaczeniu były: świąd (20,6%), wysypka (14,0%), duszność (11,2%) oraz niedokrwistość (10,3%). Większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Połowa zdarzeń niepożądanych o klinicznym znaczeniu (oprócz niedokrwistości, neutropenii oraz duszności) uznano za spowodowane stosowaniem SMV. Większość tych zdarzeń miało 1. lub 2. stopień ciężkości i nie prowadziła do przerwania leczenia. Generalnie, zdarzenia niepożądane o klinicznym znaczeniu oraz o specjalnym znaczeniu jedynie w jednym przypadku doprowadziły do częściowego przerwania terapii (zaprzestanie przyjmowania RBV przez jednego z pacjentów z powodu niedokrwistości).

### **CHOROZY Z KOINFEKcją HIV, POPULACJA WCZEŚNIEJ NIELECZONA I PO NIEPOWODZENIU LECZENIA**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej i zaślepienia (publikacja Dieterich 2014), którą:

- oceniono na 7/8 pkt w skali NICE;
- przeprowadzono na próbie 106 osób;
- z okresem interwencji 24 lub 48 tygodni i 24 tyg okresem obserwacji.

#### Skuteczność

- częstość występowania SVR12 wynosiła 73,6%,
- częstość występowania SVR24 wynosiła 72,6%.

Odpowiedź SVR występowała nieco częściej u chorych dotychczas nieleczonych (79,2%) w porównaniu z pacjentami z brakiem lub częściową odpowiedzią, lub z nawrotem wirerii (SVR12: 67,9% oraz SVR24: 66%).

#### Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane stwierdzono u większości pacjentów (96,2%), a większość z nich miała nasilenie 1. lub 2. stopnia (u 63,2% chorych).  
Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (40,6%), ból głowy (28,3%) i nudności (25,5%). Poważne zdarzenia niepożądane były rzadkie i stwierdzono je u 5,7% chorych – należały do nich dusznica bolesna, wzrost aktywności AST, duszność, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, hiperbilirubinemia, zmiany stanu psychicznego, złamania kręgow piersiowych oraz występ dysku międzykręgowego. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia co najmniej jednym lekiem u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o specjalnym lub klinicznym znaczeniu były: neutropenia (28,3%), niedokrwistość (20,8%) oraz świąd (20,8%), a także wysypka (16%).

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych źródeł informacji medycznej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olysio, do zdarzeń niepożądanych, które występują podczas terapii symeprewirem należą duszność, nudności, wysypka oraz świąd (bardzo często:  $\geq 1/10$ ) oraz zaparcia, zwiększone stężenie bilirubiny i nadwrażliwość na światło (często:  $\geq 100$  do  $< 1/10$ ).

FDA podkreśla konieczność ograniczenia ekspozycji na światło oraz stosowania środków przeciwsłonecznych podczas terapii symeprewirem. W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości na światło, jak i ciężkiej postaci wysypki, zaleca się rozważenie przerwania terapii. Odnośnie kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz partnerów takich kobiet, zaleca się stosowanie co najmniej dwóch środków antykoncepcyjnych oraz wykonywanie testów ciążyowych raz w miesiącu.

Podsumowując ocenioną w badaniach możliwość uzyskania efektu zdrowotnego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) stosowania symeprewiru we wnioskowanej populacji należy mieć na uwadze, że na niepewność uzyskanych wyników wpływ mają

- Przyjęcie założenia o równorzędności skal oceny włóknienia wątroby. W badaniach klinicznych posługiwano się pięciostopniową skalą Metavir oceny zaawansowania włóknienia. Kryteria włączenia do programu lekowego opierają się na skali Scheuera. Należy mieć na uwadze niepewność związaną z założeniem komplementarności stosowanych skal i przyjęcia, że poszczególne stadia włóknienia w skali Metavir odpowiadają analogicznym stadiom w skali Scheuera”.
- Przedstawienie niektórych danych w postaci wykresów o trudnych do odczytania wartościach;
- Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Olysio (*ChPL Olysio 2014*) i projekcie programu lekowego. Symeprewir może być stosowany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C wywołanego genotypem 1 i 4 HCV, u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych oraz uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną (z brakiem odpowiedzi wirusologicznej, odpowiedzią częściową lub nawrotem wiremii). Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego raport ograniczono do chorych otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z terapią dwulekową (peginterferonem i rybawiryną), w takim przypadku wymagana jest u pacjentów z genotypem 1a HCV ocena obecności polimorfizmu NS3 Q80K.
- Brak możliwości weryfikacji danych dotyczących:
  - SVR24 w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B;
  - SVR24 w grupach z telaprewirem oraz kontrolnej w podgrupach wydzielonych na podstawie stopnia włóknienia wątroby.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

1.	
2.	

### 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 (wyrażonej 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.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym (maksymalnie 70 lat), dla populacji chorych z przewlekłym WZW typu C z zastosowaniem technik analitycznych dla:

HCV o genotypie 1:

- analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*), w ramach porównania schematów:
  - SMV+PR vs TPV+PR (symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs telaprewir+peginterferon alfa+rybawiryna);
  - SMV+PR vs BOC+PR (symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs boceprewir + peginterferon alfa + rybawiryna);
- analiza kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach porównania schematów:
  - SMV+PR vs +PR (symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna).

HCV o genotypie 4:

- analiza kosztów użyteczności oraz dodatkowo analiza minimalizacji kosztów, w ramach porównania schematów:
  - SMV+PR vs +PR (symeprewir+peginterferon alfa+rybawiryna vs peginterferon alfa+rybawiryna).

#### Wyniki dla genotypu HCV-1

SMV+PR vs PR

Wyniki dla populacji uprzednio nieleczonej przedstawiono w dwóch wariantach:

- wariant 1: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z genotypem IL28 CT/TT,
- wariant 2: z uwzględnieniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR jak u osób z włóknieniem wątroby w stopniu minimum F2.

W populacji nieleczonej w wariantcie pierwszym inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR):

- z perspektywy płatnika publicznego 50 740,80 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████);
- z perspektywy wspólnej 45 736,98 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████).

W populacji nieleczonej w wariantcie drugim inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR):

- z perspektywy płatnika publicznego 60 999,49 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████),
- z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 56 007,10 zł/QALY bez RSS (z RSS: ██████████).

W populacji uprzednio leczonej współczynnik ICUR wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego 54 956,77 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]),
- z perspektywy wspólnej 49 742,66 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

Zastosowanie schematu SMV+PR zamiast PR wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej, w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

#### SMV+PR vs PR - Wyniki analizy progowej dla genotypu 1

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio w odniesieniu do terapii w schemacie PR:

- w populacji uprzednio nieleczonej w wariancie 1 wynosi:
  - z perspektywy płatnika publicznego 16 110,28 zł (z RSS: [redacted]),
  - z perspektywy wspólnej 16 619,14 zł (z RSS: [redacted]).
- w populacji uprzednio nieleczonej w wariancie 2 wynosi:
  - z perspektywy płatnika publicznego 14 259,46 zł (z RSS: [redacted]),
  - z perspektywy wspólnej 14 698,33zł (z RSS: [redacted]).
- w populacji uprzednio leczonej wynosi:
  - z perspektywy płatnika publicznego 16 139,40 zł (z RSS: [redacted]),
  - z perspektywy wspólnej 16 706,60 zł (z RSS: [redacted]).

#### SMV+PR vs TPV+PR i BOC+PR

##### SMV+PR vs TPV+PR

W populacji wcześniej nieleczonej terapia z SMV jest mniej kosztowna od terapii z TPV:

- w perspektywie płatnika publicznego o [redacted]
- w perspektywie wspólnej o [redacted]

W populacji uprzednio leczonej terapia z SMV również jest mniej kosztowna od terapii z TPV:

- w perspektywie płatnika publicznego o [redacted]),
- w perspektywie wspólnej o [redacted]

##### SMV+PR vs BOC+PR

W populacji wcześniej nieleczonej terapia z SMV jest droższa od terapii z BOC:

- w perspektywie płatnika publicznego o [redacted] bez RSS (z RSS jest tańsza o: [redacted])
- w perspektywie wspólnej o [redacted] bez RSS (z RSS jest tańsza o [redacted])

W populacji wcześniej leczonej terapia z SMV jest mniej kosztowna od terapii z BOC:

- w perspektywie płatnika publicznego o [redacted] bez RSS (z RSS o: [redacted]),
- w perspektywie wspólnej o [redacted] zł bez RSS (z RSS o: [redacted]).

Z uwzględnieniem RSS terapia SMV/PR jest mniej kosztowna od terapii BOC/PR w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej, zarówno w populacji uprzednio nieleczonej jak i leczonej.

#### Wyniki dla genotypu HCV-4

##### SMV+PR z PR

W populacji nieleczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego 65 245,47 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]),
- z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 60 253,50 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

W populacji uprzednio leczonej dla porównania terapii SMV/PR z PR współczynnik ICUR wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego 60 983,11 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]),
- z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 55 759,93 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]).

Zastosowanie schematu zawierającego SMV+PR zamiast PR, wiąże się z uzyskaniem większych efektów zdrowotnych, jednak wymaga ponoszenia większych kosztów zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonej (w obu wariantach) w horyzoncie analizy w obu analizowanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

SMV+PR z PR - Wyniki analizy progowej dla genotypu 4

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olyso w odniesieniu do schematu PR:

- w populacji uprzednio nieleczonej w wariantcie 1 wynosi
  - z perspektywy płatnika publicznego 13 732,92 zł (z RSS: ██████████),
  - z perspektywy wspólnej 14 157,67 zł (z RSS: ██████████)
- w populacji uprzednio leczonej wynosi
  - z perspektywy płatnika publicznego 15 417,21 zł (z RSS: ██████████),
  - z perspektywy wspólnej 15 979,45 zł (z RSS: ██████████)

Uzyskane wyniki mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, a w konsekwencji mogą nie mieć przełożenia na opłacalność terapii uzyskaną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na:

- przyjęty w założeniach dożywni horyzont czasowy (70 lat) wydaje się nie odzwierciedlać realiów z uwagi na przeciętną wieku rozpoczynających terapię WZW C pacjentów populacji docelowej (ok 40 lat);
- założenie o możliwości wiarygodnej przełożenia wyników uzyskanych z krótkotrwałej klikunastotygodniowej terapii na horyzont dożywni jest trudne do udowodnienia;
- ograniczenia modelu, które nie odzwierciedlają realiów z uwagi na nieuwzględnienie możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV oraz progresji choroby u chorych z SVR w stadium łagodnym i umiarkowanym; ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej dla łącznej populacji obejmującej osoby uprzednio leczone, bez podziału na wcześniejszą odpowiedź na leczenie;
- koszty leczenia neutropenii obliczone, jako koszt jednej wizyty ambulatoryjnej są niedoszacowane;
- metodyka zastosowana w analizie uwarunkowana dostępnością danych (porównanie pośrednie badań jednoramiennych, metaanaliza sieciowa) jest z założenia obarczona niepewnością oszacowań wyników;
- wykorzystania oszacowań własnych ekspertów klinicznych z braku publikowanych danych odnoszących się do warunków polskich.

**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.*

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących SMV/PR z TPV/PR lub BOC/PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowano cenę maksymalną produktu leczniczego Olyso, która w wariantcie

bez RSS wyniosła od [ ] do [ ], natomiast w wariantcie z RSS wyniosła od [ ] w zależności od porównania, analizowanej populacji chorych oraz przyjętej perspektywy.

Ze względu na wykazanie wyższości terapii trójlekowej SMV/PR nad terapią dwulekową PR w randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących SMV/PR i PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 1, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii SMV/PR nad obecnie refundowaną terapią PR w populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C spowodowanym wirusem HCV o genotypie 4, oszacowano cenę maksymalną produktu leczniczego Olysio, która wyniosła w wariantcie bez RSS od [ ], natomiast w wariantcie z RSS od [ ], w zależności od analizowanej populacji oraz perspektywy.

### **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, w analizie 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.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Stopniowe przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany lek założono na podstawie opinii ekspertów i aktualnych oszacowań dotyczących wielkości refundacji TPV i BOC.

Podstawą oszacowań populacyjnych w scenariuszu aktualnym i nowym były dane i prognozy dotyczące liczby zrefundowanych tygodni terapii peginterferonów alfa (dane NFZ DGL). Następnie na podstawie szeregu danych obliczono liczbę pacjento-terapii w scenariuszu aktualnym i nowym.

Oszacowana w analizie wpływu na budżet liczba rocznych pacjento-terapii przeciwwirusowych wynosi 2 962, z czego 2 370 przypada na populację z genotypem 1, a 148 na chorych z genotypem 4 wirusa. Ostatecznie, prognozowana liczebność populacji docelowej dla produktu Olysio w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi [ ] osób, z czego [ ] chorych spełnia obecne wskazania refundacyjne dla refundowanych inhibitorów proteazy (telaprewiru i boceprewiru).

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariantcie bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
  - ✓ 59 357 116 PLN (z RSS [ ]) w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 47 226 826 PLN (z RSS [ ]) w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 66 701 529 PLN (z RSS [ ]) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:



- ✓ 78 842 541 PLN (z RSS [redacted] w scenariuszu podstawowym,
- ✓ 62 730 187 PLN (z RSS [redacted] ) w scenariuszu minimalnym,
- ✓ 88 597 938 PLN (z RSS [redacted] ) w scenariuszu maksymalnym.

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

- trudną do oszacowania wielkość populacji, która może być przeszacowana z uwagi na dane NFZ określone jako „sumowane wartości dla poszczególnych komórek organizacyjnych”, co może prowadzić do przeszacowania liczby unikalnych chorych w przypadku rozliczenia świadczenia u jednego chorego w kilku komórkach;
- przyjęcie za podstawę obliczeń pacjento-terapii szacowanych na podstawie danych z raportu SMPT 2012 niesie istotne ryzyko niedoszacowania, ponieważ dane SMPT 2012 są dostępne tylko dla 3 ośrodków w Polsce realizujących program leczenia przewlekłego WZW typu C;
- niepewności oszacowań dotyczących m.in.: wartości prognozowanych poziomów zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez wnioskowaną, przejęcia udziałów w PR w genotypie 1 i 4; założeń dotyczących długości trwania terapii PR oraz cały szereg drobnych błędów liczbowych i nieściśłości wpisywanych wartości do modelu.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku przedstawił propozycję odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez określenie maksymalnego poziomu ceny nabycia produktu.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii z zastosowaniem symeprewiru. Z uwagi na dodatkowe koszty dla budżetu płatnika wynikające z objęcia refundacją wnioskowanej technologii oraz ewentualny wzrost populacji w programie lekowym docelowo można rozważyć włączenie instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zabezpieczać całkowity budżet na finansowanie leczenia WZW C w programie lekowym, przy czym należałoby wyważyć na ile maksymalny budżet na leczenie chorób zakaźnych chroni budżet, a na ile ogranicza dostęp do leczenia dla pacjentów, którzy powinni być leczeni.

Z uwagi na fakt, że w przypadku leczenia WZW C istotne są uzyskiwane efekty zdrowotne należy rozważyć instrument dzielenia ryzyka, który monitorowałby uzyskiwane efekty, szczególnie w zakresie bezpieczeństwa stosowanych terapii. Wyniki

Można także rozważyć uwzględnienie udziału wnioskodawcy w finansowaniu genotypowania i uzależnienia finansowania terapii od jego wyniku co do prognozy skuteczności leczenia.

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

W odniesieniu do projektu programu leczenia WZW C Agencja zauważa, co następuje:

- Terapia dwulekowa PR nie jest obecnie rekomendowana przez żadne towarzystwo naukowe. Terapia dwulekowa w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV powinna zostać usunięta z programu lekowego.
- 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. W ocenianym projekcie programu powielono założenia aktualnie funkcjonującego programu z zastosowaniem genotypowania IL-28B i leczeniem pacjentów z układem TT;
- Wskazane wydaje się przyjęcie skali stopnia włóknienia oraz nasilenia zapalenia powszechnie obowiązującej i stosowanej. W publikacjach międzynarodowych stosowana jest skala Metavir, projekt programu wskazuje skalę Scheuer'a. Opinia eksperta klinicznego podkreśla,

że skala ta praktycznie nie jest używana w większości ośrodków w Polsce i zapis należy zmodyfikować na np. „skale pięciostopniową”;

- Brak jest merytorycznego uzasadnienia dla określenia wymogu włóknienia  $F > 2$  dla pacjentów dotychczas nieleczonych, stąd nie należy stosować zróżnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi a pacjentami z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia w kwestii zaawansowania włóknienia kwalifikującego do udziału w programie lekowym;
- Wymagany w programie zabieg biopsji, może wiązać się z powikłaniami, niekiedy nawet zagrażającymi życiu pacjenta, a także niesie ze sobą wysokie koszty hospitalizacji pacjenta. Należy znieść wymóg wykonywania biopsji wątroby u pacjentów z genotypami 1 lub 4. Zgodnie z rekomendacjami EASL stopień uszkodzenia wątroby należy oceniać w pierwszej kolejności metodami nieinwazyjnymi, z pozostawieniem biopsji jedynie jako metody rozstrzygającej ewentualne wątpliwe wyniki tych testów.
- Należy dążyć do wprowadzenia do refundacji schematów terapeutycznych niezawierających interferonu z uwagi na ich istotnie wyższą skuteczność, bezpieczeństwo dla pacjenta oraz krótszy okres trwania terapii.
- Liczna grupa chorych, u których zastosowanie interferonu jest niemożliwe ze względu na bezwzględne przeciwwskazania lub zbyt zaawansowaną chorobę wątroby pozostaje obecnie bez żadnej opcji terapeutycznej, podczas gdy leki stosowane w tych schematach są dopuszczone do obrotu na terenie Polski.

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

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił propozycje odnośnie analizy racjonalizacyjnej zakładając możliwość obniżenia limitu finansowania w związku z wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych produktów leczniczych, tj. Herceptin (trastuzumab), MabThera (rytuksymab) i Enbrel (etanercept), które są obecnie finansowane w ramach odrębnych grup limitowych w ramach różnych programów lekowych i dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

Oczekuje się, że wygaśnięcie ochrony patentowej dla wymienionych produktów leczniczych spowoduje wprowadzenie odpowiedników tych leków, a tym samym obniżenie finansowania ze środków publicznych, ponieważ zgodnie z zapisem Ustawy refundacyjnej nowy odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników wyżej wymienionych produktów leczniczych wynosi 139,7 mln PLN i jest wystarczająca do pokrycia inkrementalnych kosztów związanych z wprowadzeniem refundacji Olysio oszacowanych w scenariuszu maksymalnym analizy wpływu na budżet (koszty te wynoszą w wariantcie bez RSS (z RSS) w 1. roku finansowania programu lekowego 66,7 mln PLN [redacted]), zaś w 2. roku finansowania programu lekowego 88,6 mln PLN [redacted].

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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich opublikowanych w latach 2014–2015.

Najnowsze międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej z dwóch ostatnich lat podkreślają, że leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby zakażone wirusem HCV.

Ponadto:

- zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C;
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 w skali Metavir powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia;

- 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, i jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Wytyczne wskazują, że punkt końcowy, tj. SVR (ang. *Sustained Virologic Response*, trwała odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne w surowicy krwi w 12. i/lub 24. tyg. od zakończenia leczenia), jest bardzo dobrym prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C i może być uznawany, jako wskaźnik powodzenia terapii.

Najnowsze wytyczne kanadyjskie CASL 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C

- jako alternatywę wymieniają schematy z pegylowanym interferonem (PegINF) i rybawiryną (RBV) w połączeniu z sofosbuwirem bądź symeprewirem (SMV);
- terapia składająca się z SMV+PegINF+RBV jest zalecana jako jedna z opcji dla pacjentów zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych przeciwwirusowo z powodu WZW typu C;
- symeprewir jest również w tych przypadkach wymieniany jako jedna z opcji leczenia niezawierająca interferonu – w połączeniu: sofosbuwir (SOF) + symeprewir (SMV).
- nie jest rekomendowana terapia dwulekowa obejmująca pegylowany interferon i rybawirynę (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV z boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TPV).

Najnowsze wytyczne amerykańskie DVA z 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C

- u osób z genotypem 1 wirusa HCV, wymieniają schematy z: sofosbuwirem (SOF) w różnych połączeniach;
- wymieniają schemat zawierający symeprewir i sofosbuwir (SOF+SMV), jako alternatywę dla innych połączeń stosowanych u osób z genotypem 1 wirusa, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, ze zwłóknieniem wątroby lub jego brakiem;
- w przypadku leczenia osób z genotypem 4 wirusa nie wymienia się schematów, które zawierałyby w sobie symeprewir;
- osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię jak osobom z monoinfekcją HCV.

Pozostałe odnalezione wytyczne są wytycznymi z 2014 r.

WHO 2014:

- dla osób z genotypem 1 proponuje, jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV).
- symeprewir jest jednym z nowych leków, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym czasem stosowania, czy mniejszą ilością działań niepożądanych.

AASLD/IDSA 2014 wytyczne amerykańskie, EASL 2014 wytyczne europejskie dla osób z genotypem 1 wirusa

- wymieniają połączenie SMV+PegINF+RBV wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV);
- innym zalecanym wariantem zawierającym symeprewir, jest schemat SOF+SMV (z lub bez RBV).

W przypadku genotypu 4 wirusa, wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, AASLD/IDSA 2014), zalecają podawanie m.in. schematów zawierających symeprewir (tj. SMV+PegINF+RBV, SOF+SMV, SOF+SMV+RBV).

Wszystkie odnalezione wytyczne, oprócz rekomendacji kanadyjskich (CASL z 2015 r.) odnoszą się do leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. Trzy z nich (DVA 2015, PEG HCV 2014 oraz EASL 2014) określają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV powinno być zaproponowane takie samo leczenie jak osobom z monoinfekcją HCV, ze zwróceniem uwagi na ewentualne interakcje pomiędzy przyjmowanymi przez pacjentów lekami. Według polskich wytycznych najlepszą opcją leku działającego bezpośrednio przeciwwirusowo jest sofosbuwir.

Dwie wytyczne (AASLD/IDSA oraz WHO) określają inne zasady leczenia osób z tych dwóch różnych populacji (osoby z koinfekcją HIV/HCV oraz osoby z monoinfekcją HCV), niemniej jednak w przypadku ocenianego schematu (SMV+PegINF+RBV) zasady jego stosowania są takie same w obu dokumentach. Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: *Canadian Institute of Health Research* (CIHR) z 2014 r. podkreślają z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w zakażeniu HIV mogą być stosowane poszczególne leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo.

W odniesieniu do użyteczności genotypowania polimorfizmu IL28B przed rozpoczęciem terapii zdania w aktualnych wytycznych są podzielone. Jedne z dwóch wytycznych z 2015 oraz dwie z czterech wytycznych z 2014 r. nie rekomendują takiego postępowania. W dokumencie PGE HCV podkreślono, że genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych, również według wytycznych EASL genotypowanie straciło swoją wartość prognostyczną odnośnie skuteczności terapii, wraz z wejściem schematów terapeutycznych niezawierających interferonu.

W najnowszych wytycznych spośród rekomendowanych technologii jedynie pegylowany interferon i rybawiryna są obecnie finansowane ze środków publicznych, przy czym stanowią one składowe terapii trójlekowych.

Aktualnie w Polsce zarejestrowane są cztery leki z grupy DAA (ang. *direct-acting antiviral agents*), leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym: boceprewir, telaprewir, sofosbuwir i symeprewir.

Boceprewir i telaprewir przeznaczone są dla pacjentów zakażonych dominującym w Polsce genotypem 1. HCV, symeprewir przebadano u chorych zakażonych genotypami 1. i 4.

Najnowsze wytyczne kanadyjskie Canadian Association for the Study of the Liver, CASL 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C

- u osób z genotypem 1 wirusa HCV, jako alternatywę, wymieniają schematy z pegylowanym interferonem i rybawiryną w połączeniu z symeprewirem;
- terapia składająca się z SMV+PegINF+RBV jest zalecana jako jedna z opcji dla pacjentów zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych przeciwwirusowo z powodu WZW typu C;
- symeprewir jest w tych przypadkach wymieniany jako jedna z opcji leczenia niezawierająca interferonu – w połączeniu: sofosbuwir (SOF) + symeprewir (SMV).

Najnowsze wytyczne amerykańskie Department of Veterans Affairs, DVA z 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C

- wymieniają schemat zawierający symeprewir i sofosbuwir (SOF+SMV), jako alternatywę dla innych połączeń stosowanych u os. z genotypem 1 wirusa, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, ze zwłóknieniem wątroby lub jego brakiem;
- w przypadku leczenia osób z genotypem 4 wirusa nie wymienia się schematów, które zawierałyby w sobie symeprewir;

Pozostałe odnalezione wytyczne są wytycznymi z 2014 r.

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV, PGE HCV z 2014 r., wymieniają symeprewir do stosowania:

- u osób z genotypem 1 wirusa, które były wcześniej nieleczone lub z nawrotem zakażenia, jako jedną z opcji leczenia (w skojarzeniu z PegINF+RBV), obok innych DAA (ang. *Direct-acting Antiviral Agents*), tj. boceprewiru, telaprewiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru.

- u osób wcześniej leczonych, z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi, zalecane jest zastosowanie dwóch leków DAA łącznie z rybawiryną (RBV).

WHO 2014:

- dla osób z genotypem 1 proponuje, jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, sofosbuwir lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV).
- sofosbuwir oraz symeprewir są nowymi lekami, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym czasem stosowania, czy mniejszą ilością działań niepożądanych.

American Association for the Study of Liver Diseases oraz Infectious Diseases Society of America, AASLD/IDSA 2014 wytyczne amerykańskie,

European Association for the Study of the Liver, EASL 2014 wytyczne europejskie

dla osób z genotypem 1 wirusa

- wymieniają połączenie SMV+PegINF+RBV wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV);
- innym zalecanym wariantem zawierającym symeprewir, jest schemat SOF+SMV (z lub bez RBV).

CIHR 2014 - aktualizacja wytycznych z 2013 r. dotyczących leczenia WZW typu C u osób dorosłych z koinfekcją HIV/HCV pojawiła się w związku z dostępem do dwóch nowych leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA): symeprewirem oraz sofosbuwirem. Rekomendacje te wskazują z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV mogą być łączone poszczególne DAA.

Ponadto:

Podawanie m.in. schematów zawierających symeprewir (tj. SMV+PegINF+RBV, SOF+SMV, SOF+SMV+RBV), w przypadku genotypu 4 wirusa zalecają wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, AASLD/IDSA 2014).

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych, przy czym wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana:

- ✓ NICE z 2015 r., The National Institute for Clinical Excellence - symeprevir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jako opcja leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych zakażonych wirusem o genotypie 1 i 4;
- ✓ CADTH z 2014 r., Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - symeprevir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 u osób dorosłych z wyrównaną marskością wątroby (ang. *compensated liver disease*), po spełnieniu określonych kryteriów:
  - wykrywalny poziom HCV RNA przez 6 miesięcy,
  - stopień włóknienia wątroby F2, F3 lub F4,
  - pacjenci z mutacją Q80K w sekwencji NS3 proteazy nie powinni być leczeni symeprevirem,
  - pacjenci muszą mieć wykonane oznaczenie mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy,
  - pacjenci nie mogą otrzymać wcześniej pełnej terapii boceprewirem lub telaprewirem,
  - redukcja ceny – szacowany koszt terapii symeprevirem nie powinien przekraczać kosztów terapii aktualnie dostępnymi lekami antywirusowymi;
- ✓ PBAC z 2014 r., Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - symeprevir w połączeniu z peginterferonem i rybawiryną w leczeniu zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV o genotypie 1 u osób dorosłych nieleczonych i uprzednio leczonych, którzy spełniają określone kryteria, z maksymalną refundowaną liczbą 6 opakowań, bez możliwości ponownej terapii;

- ✓ SMC z 2014 r., Scottish Medicines Consortium - symeprevir w połączeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów;
- ✓ HAS z 2014 r., Haute Autorité De Santé - Olysio na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. zaproponowany poziom refundacji 65%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olysio:

- jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA, (Austria, Finlandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja) (na 31, dla których informacje przekazano);
- nie jest finansowany w jednym kraju (Islandia) (na 31, dla których informacje przekazano);
- najczęściej lek jest finansowany w 100%;
- w większości krajów finansowanie jest ograniczone na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych i do refundacji indywidualnej;
- jedynie w Niemczech i Irlandii nie występują ograniczenia refundacji;
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, ze względu na fakt, iż na odnośnych rynkach nie występuje wnioskowana wielkość opakowania zewnętrznego leku.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-467(2)/LP/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Olysio, symeprevir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułki, EAN 5909991142360; stosowanego w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B. 18.2", 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 33/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Olysio (simeprevir), EAN: 5909991142360, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Olysio (simeprevir), EAN: 5909991142360, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Olysio (simeprevir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015
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](http://www.hepatomedica.pl/?element=guest&action=show&id_submenu=39) (data dostępu 12.02.2015)
5. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Report prepared for The World Hepatitis Day -28th July 2013. [http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/aktualnosci/Report%20for%20Hepatitis%20Day%20WHO.pdf](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/Report%20for%20Hepatitis%20Day%20WHO.pdf).

6. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badanie przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; (66):575–580.
7. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
8. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
9. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, i in. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine*. 2013; 11(1):6.
10. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20(9):931–938.
11. Aljumah AA, Murad MH. Pegylated versus standard interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013; 43(12):1255–1263.