



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leków Viekirax (parytaprewir,
rytonawir, ombitaswir) i Exviera
(dazabuwir)**

**w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10
B.18.2”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015

Data ukończenia: kwiecień 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: AbbVie Polska Sp.z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp.z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp.z o.o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Wykaz skrótów

2D±RBV	– Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir±RBV przez 12 tyg.
3D+RBV (24)	– Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dazabuwir ± RBV przez 24 tyg.
3D±RBV	– Terapia parytaprewir/rytonawir+ombitaswir +dazabuwir ± RBV przez 12 tyg.
AASLD	– ang. - <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ABT 450	– Parytaprewir
AE	– Działania niepożądane (Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	– analiza kliniczna wnioskodawcy
ALT	– (ang. - <i>alanine aminotransferase</i>) - aminotransferaza alaninowa
AST	– (ang. - <i>aspartate aminotransferase</i>) - aminotransferaza asparaginianowa
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	– (ang. - <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
BOC	– boceprewir
BOC+PR	Terapia trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV
CADTH	– ang. - <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASL	– ang. - <i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>
CC	– (ang. - <i>compensated cirrhosis</i>) - wyrównana marskość wątroby
CC SVR	– (ang. - <i>compensated cirrhosis, sustained virologic response</i>) trwała odpowiedź wirusologiczna po wyrównanej marskości wątroby
CEAR	– <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i>
CENTRAL	– ang. - <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHB	– cena hurtowa brutto
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. - <i>confidence interval</i>) - przedział ufności
CRD	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	– (ang. - <i>cost-utility analysis</i>) – analiza kosztów-użyteczności
CZN	– cena zbytu netto
DAA	– (ang. - <i>direct acting antiviral</i>) - leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
DC	– (ang. - <i>decompensated cirrhosis</i>) - niewyrównana marskość wątroby
DCV	– daklataswir
DVA	– ang. - <i>Department of Veterans Affairs</i>
EAN	– (ang. - <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
EASL	– <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	– (ang. - <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja ds. Leków
EOT	– (ang. - <i>end of treatment</i>) – koniec leczenia
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (End-of-Treatment Response)
ERG	– ang. - <i>Evidence Review Group</i>
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna (extended Rapid Virological Response)
EVR	– (ang. - <i>early virologic response</i>) – wczesna odpowiedź
F0-F3	– (ang. - <i>fibrosis</i>) – stopnie włóknienia
FDA	– (ang. - <i>Food and Drug Administration</i>) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
ft4	– (ang. - <i>free thyroxine</i>) – wolna tyroksyna
GESA	– ang. - <i>Gastroenterological Society of Australia</i>
GGTP	– (ang. - <i>gamma-glutamyl transpeptidase</i>) - gammaglutamylotransferaza
HAS	– (fr. - <i>Haute Autorite de Santé</i>) - francuska agencja HTA
HAV	– (ang. - <i>hepatitis A virus</i>) – wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	– (ang. - <i>hepatitis B virus</i>) – wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	– (ang. - <i>hepatocellular carcinoma</i>) - rak wątrobowokomórkowy
HCV	– (ang. - <i>hepatitis C virus</i>) – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	– (ang. - <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) - ludzki wirus upośledzenia odporności
HTA	– (ang. - <i>health technology assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICD-10	– (ang. - <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	– (ang. - <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	– (ang. - <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDSA	– ang. - <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFN	– interferon
IFN+R	– placebo + peg-IFN + RBV
IL28B	– interleukina 28B
ITT	– (ang. - <i>intention-to-treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU/mL	– (ang. - <i>international units/mL</i>) – jednostki międzynarodowe/mililitr
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDV	Ledipaswir (Ledipasvir)
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LLN	– Dolna granica normy (Lower Limit of Normal)
LT	– (ang. - <i>liver transplantation</i>) – przeszczep wątroby
LVL	– (ang. - <i>low viral load</i>) – niski wyjściowy poziom RNA HCV w surowicy krwi
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna (Late Virological Response)
LYG	– (ang. - <i>life years gained</i>) – zyskane lata życia

MD	– (ang. - <i>mean difference</i>) - średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MHRA	– ang. - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
mITT	– (ang. - <i>modified intent-to-treat population</i>)
n	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	– liczba pacjentów w grupie
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– ang. - <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	– (ang. - <i>number needed to treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OB	– Okres obserwacji
OI	– Okres interwencji
OR	– (ang. - <i>odds ratio</i>) – iloraz szans
p	– (ang. - <i>p-value</i>) – współczynnik istotności statystycznej
PBAC	– ang. - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	– (ang. - <i>polymerase chain reaction</i>) - reakcja łańcuchowa polimerazy
peg	– pegylowany
PegINF alfa / PegINF α	– pegylowany interferon alfa
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (partial Early Virological Response)
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PO	– poziom odpłatności
PR4/PRB24	– Terapia trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 24 tyg.
PR4/PRB32+PR12	– Terapia trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 32 tyg.; następnie 12 tyg. leczenia dwulekowego PegIFNα+RBV
PR4/PRB44	Terapia trójlekowa PegIFNα+RBV przez 4 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie trójlekowym BOC+PegIFNα+RBV przez 44 tyg.
PR48	– placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]; peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie [36 tygodni]
PR48	Terapia dwulekowa PegIFNα+RBV przez 48 tyg.
QALY	– (ang. QALY – <i>quality adjusted life years</i>) – lata życia skorygowane o jakość
RB	– (ang. - <i>relative benefit</i>) – korzyść względna
RBV	– rybawiryna
RCT	– (ang. - <i>randomized control trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
RD	– (ang. - <i>risk difference</i>) – różnica ryzyka
RGT	– (ang. - <i>response-guided therapy</i>) – terapia zależna od odpowiedzi na leczenie
rINF	– rekombinowany interferon
RK	– Rada Konsultacyjna
RNA HCV	– (ang. - <i>ribonucleic acid</i>) - kwas rybonukleinowy HCV
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
RR	– (ang. - <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS	– (ang. - <i>risk sharing scheme</i>) - instrument podziału ryzyka
RVR	– (ang. - <i>rapid virologic response</i>) - szybka odpowiedź wirusologiczna
SAE	– Ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious Adverse Events)
SD	– (ang. - <i>standard deviation</i>) – odchylenie standardowe
SE	– (ang. - <i>standard error</i>) – błąd standardowy
SIGN	– ang. - <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	– ang. - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	– System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	– symeprewir
SMV	Symeprewir
SNPs	– (ang. - <i>single nucleotide polymorphisms</i>) - polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SOC	– (ang. - <i>standard of care</i>) – terapia podstawowa
SOF	– sofosbuwir
SOF	Sofosbuwir
SVR	– (ang. - <i>sustained virologic response</i>) - trwała odpowiedź wirusologiczna
T12PR24	– Terapia trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα +RBV przez 12 tyg.
T12PR24-48	– Terapia trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα+RBV przez 12 lub 36 tyg.
T12PR48	– Terapia trójlekowa TVR+PegIFNα+RBV przez 12 tyg; następnie kontynuacja leczenia w schemacie dwulekowym PegIFNα+RBV przez 36 tyg.
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy

	specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TN	– (ang. - <i>treatment naive</i>) – brak wcześniejszego leczenia
TSH	– (ang. - <i>thyroid-stimulating hormon</i>) – <i>hormon tyreotropowy</i>
TVR	– telaprewir
TVR+PR	– Terapia trójlekowa TVR+PegIFNa+RBV
UCZ	– urzędowa cena zbytu
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	– badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VHMCN	– ang. - <i>Viral Hepatitis Managed Care Network</i>
WDS	– wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.
WGO	– ang. - <i>World Gastroenterology Organisation Global Guidelines</i>
WHO	– (ang. - <i>World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZW-A	– wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW-B	– wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW-C	– wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	16
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	35
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	53
3.3.2.1. Porównanie bezpośrednie	53
3.3.2.1.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości	53
3.3.2.1.2. Pacjenci z genotypem 1 HCV z marskością	56
3.3.2.1.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV bez marskości	58
3.3.2.1.4. Pacjenci z koinfekcją HIV	58
3.3.2.1.5. Pacjenci po transplantacji.....	59
3.3.2.2. Porównanie pośrednie	59
3.3.2.2.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV.....	59
3.3.2.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV.....	61
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	62
3.3.3.1. Porównanie bezpośrednie	62
3.3.3.1.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości (3D+RBV vs placebo)	62
3.3.3.1.2. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości (3D±RBV vs TVR+PR).....	64
3.3.3.1.3. Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością	66
3.3.3.1.4. Populacja pacjentów z HIV.....	70
3.3.3.1.5. Populacja pacjentów po transplantacji wątroby	71

3.3.3.2. Porównanie pośrednie	72
3.3.3.2.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV	72
3.3.3.2.2. Pacjenci z genotypem 4 HCV	75
3.3.3.2.3. Pacjenci z koinfekcją HIV	76
3.3.3.2.4. Pacjenci po transplantacji wątroby	77
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	78
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	80
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	80
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	80
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	90
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	90
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	102
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	104
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	107
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	108
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	108
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	111
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	113
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	113
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	116
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	118
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	118
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	121
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	122
9.1. Rekomendacje kliniczne	122
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	122
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	123
11. Opinie ekspertów.....	125
12. Kluczowe informacje i wnioski	129
13. Źródła.....	136
14. Załączniki	138

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

AbbVie Polska Sp.z o.o.

ul. Postępu 21 B, 02-676 Warszawa,

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

AbbVie Ltd

Maidenhead

SL6 4XE

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych aktualnie refundowanych:

Substancja czynna	Postać leku	EAN	Podmiot odpowiedzialny
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg, 336 kaps.	5909990896325	Merck Sharp & Dohme Ltd**
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp.a 1 ml	5909990861118	Alfa Wassermann S.p.A*
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	Roche Polska Sp. z o.o.*
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	Schering-Plough Labo N.V.**
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	Biogen Idec Ltd.*
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 wstrz.	5909991001407	Merck Serono Europe Ltd.*
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	
Interferonum beta-1b	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	
	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest.	5909990619375	Bayer Pharma AG*
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	Novartis Europharm Ltd.*
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990881192	Roche Registration Ltd.*
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml, 1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990881260	
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	Roche Registration Ltd.**
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	Roche Registration Ltd.**
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml, 1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	Merck Sharp & Dohme Ltd.*
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039219	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039318	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039417	
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml, 1 zest.	5909991039516	
Ribavirinum	Copegus, tabl. powł., 400 mg, 56 tabl. powł.	5909990043798	Roche Polska Sp. z o.o.*
	Copegus, tabl. powł., 200 mg, 168 tabl. powł.	5909990996223	
	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg, 140 kaps.	5909990999828	Merck Sharp & Dohme Ltd*
Telaprevirum	Incivo, tabl. powł., 375 mg, 42 tabl. (1 but.)	5909990916436	Janssen-Cilag International N.V.*

Źródło: Obwieszczenie MZ z 22.08.2014 r., *http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf (dostęp: 24.03.2015 r.), **<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2015 r., znak PLR.4600.256.2015.3.KB i PLR.4600.257.2015.3.KB dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 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.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane kod EAN: 8054083006888;
- Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane kod EAN: 8054083006499;

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”.

Jednocześnie Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zapisów pkt. 15) w zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia i odniesienie się do kwestii równoważności / braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych.

W rozdziale 7. „Uwagi do zapisów programu lekowego” odniesiono się do ww. kwestii.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 24 marca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-8/TI/2015. Następnie pismem z dnia 27 marca 2015 r., znak PLR.4600.256.2015.4.KB, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 2 kwietnia 2015 r. (pismo z dnia 31 marca 2015 r.), pismem znak PLR.4600.256.2015.6.KB, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE]. Analiza kliniczna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 2.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE]; Analiza ekonomiczna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE]; Załącznik do Analizy ekonomicznej. Szczegółowe Wyniki Analizy – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE]; Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- [REDAKTOWANE]; Analiza racjonalizacyjna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting.
- [REDAKTOWANE]. Załącznik do Analizy Ekonomicznej „Viekirax/Exviera w Terapii Przewlekłego Zapalenia Wątroby Typu C u Pacjentów z Genotypem 1 lub 4”. Uzupełnienie Analiz HTA Zgodnie z uwagami AOTMiT; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowane technologie nie były do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Symeprewir</p> <p>W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 33/2015 z dnia 30.03.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 24/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360, stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Ze względu na ograniczenia przyjętego modelu ekonomicznego, Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający. Jednocześnie Rada proponuje wprowadzić następujące zmiany do zaproponowanego opisu programu lekowego: 1. Rezygnacja z oznaczania IL-28B; 2. Rezygnacja z różnicowania pomiędzy pacjentami wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w kwestii zaawansowania st. włóknienia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji zidentyfikowano 6 badań randomizowanych dla symeprewiru. Zgodnie z opublikowanymi wynikami badań terapia symeprewirem wykazuje większe bezpieczeństwo (mniej działań niepożądanych) oraz skuteczność w odniesieniu do przyjętych komparatorów. Ze względu na bardzo duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, Rada proponuje rozważyć ograniczenie populacji do pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Olysio, symeprewir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsulek, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			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.
Telaprewir			
W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”	Stanowisko RP Nr 21/2015 z dnia 18.02.2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 13/2015 z dnia 18 lutego 2015 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incivo (telaprewir), tabl. powł. 375 mg, 42 tabl., kod EAN: 5909990916436, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera, • wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL28 C/T. <u>Uzasadnienie:</u> Terapia trójlekowa z telaprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulekową (pegylowany interferon alfa (Peg INF) + Rybawiryna (RBV)), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 69-75% chorych dotychczas nieleczonych (44% PegIFN+RBV (...)) 83-88% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (24% PegIFN+RBV (...)), 54--59% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią (15% PegIFN+RBV (...)), 29-33% z całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (5% PegIFN+RBV (...)). W Polsce obecnie jest realizowany program leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 w schemacie trójlekowym z telaprewirem jako jednym z inhibitorów proteazy pierwszej generacji. Opiniowany program lekowy zakłada rozszerzenie populacji leczonej schematem trójlekowym w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o dorosłych z genotypem 1. Wymaga jednak zmian, które umożliwiłyby jego realizację [Uwaga AOTMiT: całość proponowanych zmian dostępna w materiale źródłowym].	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incivo, telaprewir, tabl. powł. 375 mg, 42 tabl. EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B18.2". <u>Uzasadnienie:</u> 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 tyko w ograniczonym stopniu zapewni zwiększenie dostępności do świadczenia dla zakażonych pacjentów, mogących w wyniku zastosowania terapii uzyskać potencjalną korzyść zdrowotną.
W sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby	Stanowisko RP Nr 126/2012 r. z dnia 19.11.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 116/2012 z	<u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C), leku Incivo (telaprewir) jako składn ka terapii trójlekowej w skojarzeniu z PegINF+RBV, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. <u>Uzasadnienie:</u>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
typu C, ICD-10 B.18.2”	dnia 19.11.2012 r.	<p>włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlewkowej polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulewkowej PegINF alfa+RBV.</p>	Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności terapii trójlewkowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulewkowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.
Boceprewir			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis (boceprewir), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Uzasadnienie:</u> 1.Terapia trójlewkowa z boceprewirem gwarantuje wysoką skuteczność terapii zakażeń genotypem 1HCV w porównaniu z terapią dwulewkową: pegylovanym interferonem alfa (Peg INF) + Ribawiryną (RBV), czego dowodem są wyniki badań klinicznych 3 fazy, według których powoduje eliminację zakażenia HCV wyrażoną wskaźnikiem SVR (trwałej odpowiedzi wirusologicznej) u 68% chorych dotychczas nie leczonych (u 40% leczonych wcześniej Peg INF + RBV) (Poordad2011), 75% chorych po nawrocie po uprzednim leczeniu (29% w przypadku terapii standardowej)(Bacon 2011), 52% chorych leczonych ponownie z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie (u 7% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Bacon 2011), 50% chorych z zaawansowanym włóknieniem wątrobowym (u 39% wcześniej leczonych Peg INF + RBV) (Poordad 2011(1)). 2.Polska jest jedynym krajem UE, który stosuje limitowanie dostępu do terapii poprzez ocenę genotypu pacjenta. Wszystkie rekomendacje eksperckie wykluczają stosowanie genotypowania IL28B w procesie kwalifikacji do leczenia. Wg EASL – „IL28B genotyping has no role in the indication for treating hepatitis C”, a wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV – „genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych” (Halota 2014). Utrzymywanie tego kryterium w proponowanym programie lekowym jest nieuzasadnione ze względów merytorycznych, etycznych i farmakoekonomicznych, gdyż powoduje wykluczenie ze stosowania terapii trójlewkowej grupy pacjentów nieleczonych z genotypem CC IL28B, która mogłaby uzyskać najwyższą, bo około 90% skuteczność terapii. 3.Przedstawiona technologia nie uwzględnia leczenia pacjentów zakażonych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Victrelis (boceprewir), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1: wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, bądź po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że wyniki przedstawionych badań nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji podanej we wskazaniu w związku z czym nie ma podstaw do wydania pozytywnej decyzji. Na podstawie badań nie ma możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa docelowej populacji. Ponadto sugerują one niską skuteczność w grupie pacjentów z 3 i 4 stopniem zwłóknienia z równoczesnym niższym stopniem bezpieczeństwa. W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera). Przedstawiony proponowany program zawiera liczne niedociągnięcia. Wszystkie rekomendacje eksperckie nie zalecają genotypowania IL 28B jako kryterium kwalifikacyjnego do leczenia. Dodatkowo program nie obejmuje leczenia pacjentów z genotypem 5 i 6. W świetle aktualnego programu lekowego leczeniem objęci byli pacjenci ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a co wiąże się z brakiem takiej populacji wnioskowanej jak „pacjenci leczeni wnioskowaną technologią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>genotypem 5 lub 6. Występują one w Polsce rzadko, ale powodują takie same następstwa, jakie obserwujemy przy zakażeniach innymi genotypami. Terapia tych zakażeń jest rekomendowana przez EASL, AASLLD, PGE-HCV.</p> <p>4.Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa populacji docelowej omawianego programu lekowego. Badania włączone do analizy dotyczyły populacji podobnych do populacji docelowej (wyniki analizy post hoc). W badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę zastosowano także inną skalę oceniającą stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir) niż skala użyta w opisie programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).</p> <p>5.Kontrowersje wzbudza również kwalifikacja chorych z brakiem zwłóknienia wątroby lub we wczesnych fazach zwłóknienia do terapii trójlekowej. Wg rekomendacji amerykańskich AASLD/IDSA 2014 – „zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia (F0 wg skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (F1 lub F2 w skali Metavir) w celu poczekania na terapię alternatywną, potencjalnie bardziej skuteczne czy przynoszące mniej zdarzeń niepożądanych”. Wg zaleceń europejskich EASL 2014 „u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (F1-2 w skali Metavir) podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie, biorąc pod uwagę specyficzne wskazania”. Wg polskich rekomendacji 2014 „w przypadku trudności w dostępie do leków w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych z włóknieniem równym lub powyżej 1.”. Przeczy to przyjętemu w proponowanym programie założeniu – kwalifikowaniu pacjentów z włóknieniem w stopniu 0 lub 1. Wg tej samej grupy ekspertów pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 i zaawansowanym włóknieniem F4 powinni być poddani tzw. „terapii bezinterferonowej” ze względu na istotne objawy niepożądane i profil bezpieczeństwa boceprewiru.</p> <p>Nasuwa się także pytanie, skąd mogą się wziąć pacjenci kwalifikowani do programu po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze skalą zwłóknienia 0 lub 1, jeśli do programu kwalifikowano TYLKO pacjentów ze skalą zwłóknienia minimum 2?</p> <p>6.Również z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie. Dobór komparatora nie pozwala na prawidłową ocenę skutków ekonomicznych proponowanego rozszerzenia populacji pacjentów.</p>	<p>wątroby w skali Scheuera”.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na fakt, że proponowana technologia medyczna jest nieopłacalna kosztowo przy niepewnych parametrach użyteczności w grupie pacjentów poprzednio leczonych nieskutecznie.</p>
<p>W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej (BOC+PegINF alfa+RBV), do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z PegINF alfa+RBV, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdza się u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200mg, kaps. Twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF alfa+RBV.</p>	<p>z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej PegINF+RBV, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>
Rybawiryna			
<p>W sprawie zasadności finansowania leku Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”/ W sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copegus w skojarzeniu z PegINF jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copegus (rybawiryna) w skojarzeniu z PegINF alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilem bezpieczeństwa. Z analizy ekonomicznej wynika, iż proponowany podział ryzyka jest korzystny.</p>
Interferon pegylowany			
<p>W sprawie finansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych PegINF alfa-2a (Pegasys) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania PegINF alfa-2a o chorych dotychczas nieleczonych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obciążona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwi prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania PegINF alfa-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. PegINF alfa-2a w połączeniu z RBV jest skuteczny w terapii I rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. *chronic viral hepatitis C*).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

Epidemiologia

Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 000 osób. Rocznie rozpoznaje się w Polsce około 2 000 nowych zakażeń HCV.

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b. Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 r. wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 r. 57,5% (*Stańczak 1999, Chłabcz 2008*). Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zakażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%). Według innego źródła w Polsce genotyp 1 występuje u ok. 80% chorych, a genotyp 4 u 5% zakażonych HCV (*Panaszuk 2013*).

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (*Ingot 2007*). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (*Strader 2005*). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylovanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60%.

Według danych przekazanych Agencji przez NFZ na potrzeby raportu nr AOTM-OT-4351-35/2014 całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2012–2014 (dane do września 2014 r.) wyniosła:

- w 2012 r. – 34 946,
- w 2013 r. – 37 986,
- w 2014 r. – 32 312.

Źródło: Źródło: *Szczeklik 2011, Chłabcz 2008; Stańczak 1999; Ingot 2007; Strader 2005; Soriano 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014; Korespondencja z ekspertami*

Etiologia i patogenez

Przyczyną WZW-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny *Flaviviridae*. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są: zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek > 40 lat w chwili zakażenia, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie HIV). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną.

Źródło:

Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Flisiak 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

Obraz kliniczny

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczk z towarzyszącymi objawami wirusowej infekcji ogólnoustrojowej, takim jak osłabienie, obniżone łaknienie, nudności, wzdęcia, słabo nasilone bóle w prawym podżebrzu. Przypadki nadostrego lub piorunującego zapalenia HCV są sporadyczne (<1%).

Pierwszymi objawami przewlekłego WZW-C są często takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauada, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-C dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Flisiak 2010; Shepard 2005; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

Klasyfikacja

Nie istnieje skala lub klasyfikacja używana w celu oceny zakażenia HCV. Istnieje jednak szereg skal do oceny jednego z następstw wirusowego zapalenia wątroby – włóknienia oraz nasilenia samego zapalenia. Wśród nich należy wymienić specjalnie zaprojektowane skale dla pacjentów zakażonych HCV, m.in. skalę Metavir oraz skalę Scheuer'a. Poniżej przedstawiono opis skali Scheuer'a oraz skali Metavir.

Tabela 2. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przęsłowa	marskość

Tabela 3. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak włóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrody	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrody	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywają badania serologiczne, ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego w celu potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na aktywne zakażenie. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW-C rozpoznaje się, gdy potwierdzona zostanie obecność RNA HCV we krwi przez okres powyżej 6 miesięcy, a w biopsji wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne. W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekle zakażonych.

W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa, co wraz z poziomem wirerii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie czasu jego trwania. Obecnie poszukuje się kolejnych parametrów, które pozwoliłyby na dokładniejsze przewidywanie odpowiedzi wirusologicznej. Wśród innych parametrów wymienia się wiek pacjentów, stopień zwłóknienia wątroby,

otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gamma–glutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiramię (Chayama 2011).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokina, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz. W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T (Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917.

Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.*

Chayama 2011; .Ge 2009; Suppiah 2009; Baszczuk 2012; Raport AOTM-RK-4351-2/2012.

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych (BMI>25kg/m²) należy wdrożyć program redukcji masy ciała. W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować chorych: z zaawansowanym WZW (włóknienie >1 w 5-stopniowej skali oceny; oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu, gdy wystąpiła reaktywacja zakażenia HCV; hemodializowanych; zakażonych także HBV lub HIV; z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV.

Leczenie osób zakażonych HCV o genotypie 1: terapia trójlekowa (PegINF alfa+RBV+SOF/SMV/DCV (ewentualnie BOC/TVR – w razie niedostępności uprzednio wymienionych leków) lub terapia dwulekowa (SOF+SMV, SOF+DCV lub SOF+RBV).

Źródło: Szczeklik A., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2014*

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinie się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR ma wpływ zdolność chorej osoby do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągną SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Źródło: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Raport AOTM-RK-4351-2/2012; Ge 2009; Martinot-Peignoux 1995*

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

	Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir)	Exviera (dazabuwir)
Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabl. powł. 12,5 mg ombitaswir/75 mg parytaprewir/50 mg rytonawir, 56 tabl. kod EAN: 8054083006888	Exviera (dazabuwir), tabl. powł., 250 mg, 56 tabl. kod EAN: 8054083006499
Droga podania	Doustna	Doustna
Mechanizm działania	<p>Podawanie produktu Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciwwirusowo o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego.</p> <p>Rytonawir Rytonawir nie działa przeciw HCV. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A, który zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na parytaprewir będący substratem CYP3A.</p> <p>Ombitaswir Ombitaswir jest inhibitorem NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa.</p> <p>Parytaprewir Parytaprewir jest inhibitorem NS3/4A proteazy HCV, która jest konieczna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i jest niezbędna dla replikacji wirusa.</p>	<p>Dazabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa.</p> <p>Podawanie w skojarzeniu dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciwwirusowo, o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego. Informacje o właściwościach farmakologicznych ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.</p>

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003837/human_med_001833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, data ostatniej aktualizacji: 12.02.2015 r. (data dostępu: 25.03.2015 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 data ostatniej aktualizacji: 09.03.2015 r. (data dostępu: 25.03.2015 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

	Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir)				Exviera (dazabuwir)					
Procedura rejestracyjna	Centralna				Centralna					
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15 stycznia 2015 r.				15 stycznia 2015 r.					
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka doustna produktu Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg to dwie tabletki raz na dobę z jedzeniem.				Zalecana dawka dazabuwiru to 250 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę (rano i wieczorem).					
	Populacja pacjentów		Leczenie	Czas leczenia [tyg.]	Dawkowanie	Populacja pacjentów		Leczenie ^a	Czas leczenia [tyg.]	Dawkowanie
	Genotyp	obecność/brak marskości				Genotyp	obecność/brak marskości			
	1b	brak marskości	Viekirax + dazabuwir	12	• Viekirax: 2 tabletki raz na	1b	brak marskości	dazabuwir + Viekirax	12	<ul style="list-style-type: none"> • Dazabuwir: 1 tabletki 2 razy na dobę (rano i wieczorem) • Viekirax: 2 tabletki (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir)
					1a	wyrównana marskość	dazabuwir + Viekirax + RBV	12		

	Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir)					Exviera (dazabuwir)				
		wyrównana na marskość	Viekirax + dazabuwir + RBV	12	dobę (rano) • Dasabuwir: 1 tabletkę (250 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem)		wyrównana marskość	dazabuwir + Viekirax + RBV	24	12,5 mg/75 mg/50 mg) raz na dobę (rano)
	1a	brak marskości	Viekirax + dazabuwir + RBV	12						
		wyrównana na marskość	Viekirax + dazabuwir + RBV	24						
		brak marskości	Viekirax + RBV	12	• Viekirax: 2 tabletki raz na dobę (przyjmowane z jedzeniem)					
	4	wyrównana na marskość	Viekirax + RBV	24						
Zarejestrowane wskazania	Produkt Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.					Produkt Exviera w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.				
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka niewydolność wątroby (st. C wg klasyfikacji Child Pugh), stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych), stosowanie w skojarzeniu z produktem Viekirax substratów lub induktorów CYP3A, stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 					<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych), podawanie dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, będącymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A – ze względu na zmniejszenie stężeń dazabuwiru w osoczu i osłabienie jego działania leczniczego, podawanie z produktami leczniczymi, będącymi silnymi inhibitorami CYP2C8 – mogą one zwiększać stężenie dazabuwiru w osoczu. 				
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE					NIE				

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003837/human_med_001833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, data ostatniej aktualizacji: 12.02.2015 r. (data dostępu: 25.03.2015 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 data ostatniej aktualizacji: 09.03.2015 r. (data dostępu: 25.03.2015 r.); Dokumenty refundacyjne

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

	Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir)	Exviera (dazabuwir)
Cena zbytu netto	12,5 mg ombitaswir/75 mg parytaprewir/50 mg rytonawir, tabl. powł., 56 tabl.: zł [redacted] zł	250 mg, tabl. powł., 56 tabl.: [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej grupy limitowej	Utworzenie odrębnej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”
Kryteria włączenia do programu	<p>1.Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1.Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy dorośli (ukończony 18 rż), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <p>1)obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</p> <p>2)obecność przeciwciał anti-HCV;</p> <p>3)występowanie włóknienia w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuer'a (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii).</p> <p>4)potwierdzona obecność zakażenia genotypem 1 lub genotypem 4 HCV, lub</p> <p>5)przeciwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem (przy jednoczesnym spełnieniu kryteriów przewidzianych w pkt. 1, 2, i 4, bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby);</p> <p>Przeciwskazania do stosowania interferonu definiowane są jako:</p> <p>a.nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</p> <p>b.niewyrównana marskość wątroby,</p> <p>c.zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej,</p> <p>d.stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu,</p> <p>e.pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby,</p> <p>f.ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną,</p> <p>g.zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną,</p> <p>h.depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym, choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH,</p> <p>i.niedokrwistość,</p> <p>j.małopłytkowość <90 000 / μL,</p> <p>k.bezwzględna liczba neutrofilów <1500 / μL;</p> <p>Nietolerancja interferonu definiowana jako wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:</p> <p>a.nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</p> <p>b.schorzenie autoimmunologiczne,</p> <p>c.zaostrenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej,</p> <p>d.obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%,</p> <p>e.depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze,</p> <p>f.nieprawidłowe wartości TSH,</p> <p>g.stężenie hemoglobiny <8,5 mg%,</p> <p>h.małopłytkowość <50 000 / μL,</p> <p>i.bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL.</p> <p>1.2.Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p>
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	<p>1)nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>2)niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;</p> <p>3)ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh);</p> <p>4)czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</p> <p>5)ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>6)inne przeciwskazania do stosowania dazabuwiru i ombitaswiru + parytaprewir + rytonawir.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1)ujawnienie okoliczności określonych w ust. 2 w trakcie leczenia;</p> <p>2)działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <p>a.w opinii lekarza prowadzącego terapię lub</p> <p>b.zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych</p>
Dawkowanie* i sposób podawania	<p><u>Schemat podawania:</u></p> <p>Genotyp 1: ombitaswir + parytaprewir + rytonawir + dazabuwir +/- rybawiryna</p> <p>Genotyp 4: ombitaswir + parytaprewir + rytonawir + rybawiryna</p> <p><u>Zalecane dawkowanie:</u></p> <p>1)U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 zalecana dawka doustna produktu ombitaswir 12,5 mg + parytaprewir 75 mg + rytonawir 50 mg to dwie tabletki raz na dobę (rano) przyjmowane z jedną tabletką produktu dazabuwir 250 mg dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Produkty należy przyjmować razem z jedzeniem.</p> <p>2)U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 4 zalecana dawka doustna produktu ombitaswir 12,5 mg + parytaprewir 75 mg + rytonawir 50 mg to dwie tabletki raz na dobę przyjmowane z jedzeniem.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p><u>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</u></p> <p>1)oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;</p> <p>2)morfologia krwi;</p> <p>3)oznaczenie aktywności ALT;</p> <p>4)proteinogram;</p> <p>5)czas lub wskaźnik protrombinowy;</p> <p>6)oznaczenie autoprzeciwciał;</p> <p>7)oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>8)oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</p> <p>9)oznaczenie poziomu kwasu moczowego;</p>

	10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 13) oznaczenie antygenu HBs; 14) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 15) Badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecane są metody nieinwazyjne, których wynik jest uznawany za równoważny biopsji wątroby, lub biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 17) oznaczenie genotypu HCV (jeśli nie było wykonywane wcześniej)
Monitorowanie programu	Monitorowanie leczenia: 1) w 1 dniu przed podaniem leków: a. morfologia krwi; b. oznaczenie aktywności ALT; c. oznaczanie stężenia bilirubiny d. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2) w 4, 8, 12 tygodniu (oraz 16 i 24 tygodniu - w przypadku terapii trwającej 24 tygodnie): a. morfologia krwi; b. oznaczenie aktywności ALT; c. oznaczanie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 i 12 tyg. (oraz 16 i 24 w przypadku terapii trwającej 24 tygodnie) 3) w ostatnim dniu leczenia (na zakończenie leczenia) - w 12 a bo 24 tygodniu: a. oznaczenie HCV RNA metodą jakościową; b. USG jamy brzusznej; 4) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 36 tygodniu (w przypadku terapii trwającej 12 tygodni) albo 48 tygodniu (w przypadku terapii trwającej 24 tygodnie) a. oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.

*Oceniany projekt programu lekowego uwzględnia dawkowania Viekirax i Exviera w leczeniu przewlekłego WZW C spowodowanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 lub 4 zgodnie z ChPL

Źródła: projekt uzgodnionego programu lekowego

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, przeprowadzono w dniu 26.03.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2014–2015. Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Department of Veterans Affairs (DVA) oraz Canadian Association for the Study of the Liver (CASL), natomiast z roku 2014: Polskiej Grupy Ekspertów HCV, American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), oraz European Association for the Study of the Liver (EASL), aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: Canadian Institute of Health Research (CIHR).

Wszystkie wytyczne zwracają uwagę na to, że leczone powinny być wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. Niektóre z nich wyszczególniają, że:

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2014),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (DVA 2015, CASL 2015, AASLD/IDSA 2014, EASL 2014),
- u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F2 (w skali Metavir) możliwe jest wstrzymanie się od rozpoczęcia terapii antywirusowej, m.in. w celu oczekiwania na bardziej skuteczne, czy bardziej bezpieczne możliwości terapii (AASLD/IDSA 2014, EASL 2014; wytyczne CASL 2015 – jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, podobnie jak wytyczne PGE HCV 2014).

W większości wytycznych podkreślono, 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 (z 2015 r.) jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 lub 4 wirusa HCV, wymieniają schematy zawierające m.in. parytaprewir (PTV), rytonawir, ombitaswir (OBV) oraz dazabuwir (DSV).

Wytyczne amerykańskie, AASLD z 2015 r. u osób z genotypem 1a wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecają m.in. schemat zawierający parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) przez 12 tyg. (bez marskości wątroby) lub 24 tygodni (z marskością wątroby). U osób z genotypem 1b wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tyg. Dodanie RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) jest zalecane u przypadku wystąpienia marskości wątroby. U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) przez 12 tyg. U osób z genotypem 1a wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) przez 12 tyg. U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tyg. U osób z genotypem 1a lub 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) przez 24 tyg. dla 1a HCV i 12 tyg. dla 1b HCV. U osób z genotypem 4 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to m.in.: parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [>75 kg])) przez 12 tyg.

W przypadku wytycznych kanadyjskich CASL 2015 u osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to m.in. schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV, parytaprewir wzmocnionym rytonawirem (PTV_R)+OBV+DSV+RBV (osoby z genotypem 1a, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby lub z genotypem 1b i zwłóknieniem wątroby), PTV_R +OBV+DSV (osoby z genotypem 1b). U osób z genotypem 4 zalecane leczenie to: PTV_R +OBV+RBV, SOF+LDV

Wytyczne amerykańskie, DVA z 2015 r., u osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, wymieniają schemat zawierający: u os. bez zwłóknienia wątroby: OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); u os. ze zwłóknieniem wątroby: OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV. U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV), zaleca się stosowanie: u os. bez zwłóknienia wątroby: OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); u os. ze zwłóknieniem wątroby: OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV. U osób z genotypem 4 wcześniej leczonych oraz nieleczonych zaleca się stosowanie: OBV+PTV+rytonawir+RBV (nie stosować gdy wystąpiła nieskuteczność poprzedniej terapii zawierającej bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe). Wytyczne podkreślają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię jak osobom z monoinfekcją HCV (wyjątek stanowi schemat OBV+PTV+rytonawir+DSV, którego nie należy stosować u pacjentów, którzy nie przyjmują leków antyretrowirusowych w związku z zakażeniem HIV).

Ponadto najnowsze (z 2015 r.) wytyczne AASLD CASL oraz DVA jako inne opcje leczenia wymieniają schematy z lekami nowej generacji, m.in. sofosbuwirem (SOF), symeprewirem (SMV), ledipaswirem (LDV) w różnych połączeniach. Wg wytycznych CASL 2015, leczenie inhibitorami proteaz tj. boceprewirem czy telaprewirem, nie jest dłużej zalecane (jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony).

Pozostałe odnalezione wytyczne, są wytycznymi z 2014 r. Wytyczne polskie, europejskie oraz światowe, amerykańskie i kanadyjskie (PGE HCV 2014, EASL 2014, WHO 2014, AASLD/IDSA 2014, CIHR 2014), nie wymieniają rytaprewiru, rytonawiru, ombitaswiru oraz dazabuwiru jako jednej z opcji leczenia osób z genotypem 1 lub 4 wirusa HCV.

Wytyczne polskie (PGE HCV 2014) wymieniają schematy leczenia z udziałem DAA (ang. Direct-acting Antiviral Agents), tj. boceprewiru, telaprewiru, symeprewiru, sofosbuwiru oraz daklataswiru osobom z genotypem 1 wirusa, które były wcześniej nielezione lub z nawrotem zakażenia, jako jedną z opcji leczenia (w skojarzeniu z PegINF+RBV). W przypadku osób wcześniej leczonych, z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi, zalecane jest zastosowanie dwóch leków DAA łącznie z rybawiryną (RBV). Podobną opcję, dla osób z genotypem 1 proponuje WHO, wymieniając jako rekomendowane terapie trójlekowe zawierające boceprewir, telaprewir, sofosbuwir lub symeprewir (w skojarzeniu z PegINF+RBV). Podkreślają również, że sofosbuwir oraz symeprewir są nowymi lekami, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym

czasem stosowania, czy mniejszą ilością działań niepożądanych. Wytyczne amerykańskie AASLD/IDSA, połączenie SMV+PegINF+RBV wymieniają jako alternatywne w leczeniu osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV), natomiast innym zalecanym wariantem jest schemat SOF+SMV (z lub bez RBV). Takie same warianty stosowania schematów, dla osób z genotypem 1 wirusa przedstawiają wytyczne europejskie EASL 2014.

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

Jedne z dwóch wytycznych z 2015 r. odnoszą się do genotypowania polimorfizmu IL28B przed rozpoczęciem terapii (CASL). Według nich dostarcza ono informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Natomiast 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 farmakoeconomicznych, natomiast według wytycznych EASL genotypowanie straciło swoją wartość prognostyczną odnośnie skuteczności terapii, wraz z wejściem schematów terapeutycznych niezawierających interferonu.

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. Podkreślono, że istnieje potrzeba zwrócenia 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). Wytyczne CIHR z 2014 r. podkreślają z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w zakażeniu HIV mogą być stosowane poszczególne leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AASLD 2015 naive	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>U osób z genotypem 1a wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. (bez marskości wątroby) lub 24 tygodni (z marskością wątroby) • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 12 tygodni (marskość wątroby) lub 24 tygodnie (bez marskości wątroby). <p>U osób z genotypem 1b wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tyg. Dodanie RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) jest zalecane u przypadku wystąpienia marskości wątroby. • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) przez 12 tyg. (bez marskości wątroby) lub 24 tygodnie (z marskością wątroby). <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, nie zaleca się terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [? 75 kg]) przez 24 tygodni. • Peg-IFN + RBV +/- sofosbuwir, symeprewir, telaprewir lub boceprewir przez od 12 do 48 tyg. • monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA <p>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 24 tyg. <p>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, nie zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN + RBV +/- symeprewir przez od 12 do 48 tyg. • monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA • schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru
Stany Zjednoczone	AASLD 2015 Bezskutecznie leczeni	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>U osób z genotypem 1a wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 12 tygodni. <p>U osób z genotypem 1b wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. <p>U osób z genotypem 1a lub 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + dwa razy dziennie dazabuwir (250 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 24 tyg. dla 1a HCV i 12 tyg. dla 1b HCV. • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 24 tyg. <p>Zalecany schemat dla pacjentów z zaawansowanym włóknieniem, u których poprzednie leczenie schematem zawierającym sofosbuwir nie powiodło się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) +/- RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 24 tyg. <p>Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów bez marskości, z genotypem 1 HCV, niezależnie od podtypu, u których leczenie z udziałem Peg-IFN, RBV i schematów zawierających inhibitory proteazy nie powiodło się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Zalecany schemat dawkowania dla pacjentów z marskością wątroby, z genotypem 1 HCV, niezależnie od podtypu, u których leczenie z udziałem Peg-IFN, RBV i schematów zawierających inhibitory proteazy nie powiodło się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 24 tyg. • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej bezskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory proteazy, nie zaleca się terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakkolwiek schemat zawierający Peg-IFN, w tym: Peg-IFN + RBV + sofosbuwir / symeprewir / telaprewir / boceprewir, Peg-IFN + RBV • inhibitor proteazy - symeprewir oraz terapię bezinterferonową parytaprewir. <p>U osób z genotypem 4 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 24 tyg. <p>U osób z genotypem 4 wirusa, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, nie zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN + RBV +/- telaprewir lub boceprewir • monoterapia Peg-IFN i RBV lub DAA.
Kanada	CASL 2015	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji CASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie powinno być rozważone u wszystkich osób z WZW typu C • leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR), • wykrycie rodzaju genotypu wirusa (od 1 do 6) oraz w przypadku wirusa o genotypie 1 – podgenotypu: 1a lub 1b jest podstawą do wyboru terapii. Podkreśla się, że w niektórych przypadkach istnieje potrzeba wykrycia polimorfizmu Q80K, • genotypowanie IL28B może dostarczać informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zależności od genotypu oraz może być pomocne przy wyborze leczenia, <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV, PTV_R+OBV+DSV+RBV (osoby z genotypem 1a, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby lub z genotypem 1b i zwłóknieniem wątroby), PTV_R+OBV+DSV (osoby z genotypem 1b), SOF+SMV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby), • schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby), SMV+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1b oraz z genotypem 1a i bez polimorfizmu Q80K – osobom z tym polimorfizmem powinien zostać zaproponowany inny schemat leczenia), <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV (u os. z genotypem 1, bez zwłóknienia wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegINF+RBV lub PegINF+RBV+inhibitor proteazy, SOF+LDV+RBV (u os. z genotypem 1, ze zwłóknieniem wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), PTV_R+OBV+DSV+RBV (u os. z genotypem 1a, bez zwłóknienia wątroby oraz ze zwłóknieniem wątroby w przypadku wystąpienia całkowitego braku odpowiedzi na poprzednie leczenie), PTV_R+OBV+DSV (u os. z genotypem 1b, bez zwłóknienia wątroby), SOF+SMV (os. z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby; kombinacja ta nie powinna być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowany inhibitor proteazy), • schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (u osób z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej), SMV+PegINF+RBV (u os. z genotypem 1a lub 1b, bez polimorfizmu Q80K z nawrotem choroby po poprzedniej terapii dwulekowej; w przypadku osób z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na poprzednie leczenie, należy rozpatrzyć alternatywne schematy). <p>U osób z genotypem 4 zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTV_R+OBV+RBV lub SOF+LDV.
Stany Zjednoczone	DVA 2015	<p>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych DVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, natomiast w przypadku braku zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) konieczność szybkiego wdrożenia leczenia nie jest tak istotna, nie mniej jednak wymagane jest poinformowanie o nowych metodach leczenia, • FDA zaaprobowало SVR12 jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności terapii antywirusowych w leczeniu WZW typu C, jako


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>wskaźnik, który w zadowalającym stopniu prognozuje o wyleczeniu.</p> <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u os. bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV, • u os. ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF (z możliwością dodania RBV), OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV, LDV/SOF+RBV (nie zalecane przez FDA); alternatywnie: SOF+SMV, <p>U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV), zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u os. bez zwłóknienia wątroby: LDV+SOF, LDV+SOF+RBV, OBV+PTV+rytonawir+DSV (z RBV dla os. z genotypem 1a; bez RBV dla os. z genotypem 1b); alternatywnie: SOF+SMV, • u os. ze zwłóknieniem wątroby: LDV+SOF+RBV, LDV+SOF (dla tych opcji alternatywnie: SOF+SMV), OBV+PTV+rytonawir+DSV+RBV lub LDV+SOF+RBV. <p>U osób z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią zawierającą bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDV+SOF+RBV. <p>U osób z genotypem 4 wcześniej leczonych oraz nieleczonych zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDV+SOF (z możliwością dodania RBV), OBV+PTV+rytonawir+RBV (nie stosować gdy wystąpiła nieskuteczność poprzedniej terapii zawierającej bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe), • SOF+PegINF (z możliwością dodania RBV). <p>Wytyczne podkreślają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV należy zaproponować taką samą terapię jak osobom z monoinfekcją HCV (wyjątek stanowi schemat OBV+PTV+rytonawir+DSV, którego nie należy stosować u pacjentów, którzy nie przyjmują leków antyretrowirusowych w związku z zakażeniem HIV).</p>
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2014	<p>Rekomendacje leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji PGE HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących, • należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, • genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych, • badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa, nie należy stosować terapii zawierającej SMV, • leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR), • terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe (za najbardziej optymalny lek uważa się SOF). <p>Wg ekspertów, podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • genotyp 1 - leczenie chorych dotychczas nieleczonych oraz osób z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegINF z RBV, powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej: BOC/TPV/SOF/SMV/DCV (jeden z leków z gr. DAA) + PegINF alfa-2a/PegINF alfa-2b + RBV. W przypadku wystąpienia m.in. całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na terapię dwulekową/zaawansowanego włóknienia wątroby (F4), pacjent powinien otrzymać terapię złożoną z leków z grupy DAA ewentualnie z RBV (bez INF), stosowaną w skojarzeniach o potwierdzonej skuteczności, • genotyp 4 – wymienia się terapię z interferonem oraz bez interferonu. Terapie z interferonem (wyłącznie u chorych uprzednio nieleczonych lub u chorych z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej - PegINF+RBV): SOF/SMV/DCV + PegINF+RBV. Terapie bez interferonu (zalecane m.in. u osób z częściowym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową; zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (F4)/niewyrównaną funkcją wątroby w wywiadzie): SOF+SMV, SOF+SMV+RBV, SOF+DCV, SOF+DCV+RBV, lub ewentualnie SOF+RBV (w przypadku braku możliwości zastosowania jednego z tych skojarzeń). <p>Terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi - optymalne wydaje się obecnie stosowanie sofosbuwiru (SOF).</p>


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AASLD/IDSA 2014	<p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji AASLD/IDSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV - pierwszeństwo dla osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir), • zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), w celu poczekania na terapię alternatywnie, potencjalnie bardziej skuteczne, czy też przynoszące mniej działań niepożądanych, • celem terapii antywirusowej w przypadku WZW typu C jest osiągnięcie SVR w 12 tyg. po zakończeniu leczenia (SVR12) - wykazano, że SVR jest bardzo dobrym wskaźnikiem prognostycznym w leczeniu WZW typu C (w badaniu prospektywnym wystąpienie SVR12 wiązało się z trwałym wyleczeniem u ponad 99% badanych, w okresie obserwacyjnym ≥ 5 lat). <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dla os. z genotypem 1b oraz dla os. z genotypem 1a, bez genotypu Q80K), • SOF+SMV (z lub bez RBV), alternatywnie: SOF+SMV lub SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów). <p>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwulekowej (PegINF+RBV), zaleca się: SOF+SMV (z lub bez RBV), alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dodano informację, że wszyscy pacjenci leczeni SMV powinni mieć dobrze skompensowane funkcje wątroby), • trójlekowej (PegINF+RBV+inh bitor proteazy), zaleca się: SOF+RBV+PegINF. • dla obu wariantów, alternatywnie: SOF+RBV+PegINF lub SOF+RBV. <p>U osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SMV+RBV+PegINF, • SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów), <p>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SOF+RBV. <p>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (dwulekowej/trójlekowej), <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p>U osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV (przez 48 tyg.), • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii), • schematów opartych na BOC/TPV. <p>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, <u>nie rekomenduje się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF/RBV oraz PegINF/RBV+TPV/BOC, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p>Schematy leczenia osób z koinfekcją HIV/HCV są w większości przypadków odmienne niż u osób z monoinfekcją HCV, jednak w przypadku schematu SMV+PegINF+RBV zaleca się jego stosowanie w tych samych sytuacjach co podczas leczenia osób z monoinfekcją HCV.</p>
Ogólnosiátowe	WHO 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV. <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV – podkreślają, że interferon pegylogowany jest bardziej efektywny niż niepegylogowany,

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • BOC/TPV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1 - u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). WHO zwraca również uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością działań niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to: <ul style="list-style-type: none"> • sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+PegINF (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV), • symeprewir (SMV): SMV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z genotypem wirusa 1b oraz u osób z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). Symeprewir jest również wymieniany, w schemacie SMV+PegINF+RBV, jako jedna z możliwości leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.
Europa	EASL 2014	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji EASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci, wcześniej leczeniu lub nie, którzy chcą się poddać terapii, powinni mieć to umożliwione, • pierwszeństwo w leczeniu powinno być zapewnione osobom ze stopniami zwłóknienia F3 oraz F4 w skali Metavir. Następne w kolejności powinny być osoby ze zwłóknieniem w skali F2, • u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie biorąc pod uwagę specyficzne wskazania, • SVR12 oraz SVR24 są zaakceptowanymi punktami końcowymi oceniającymi terapię antywirusową stosowaną w leczeniu WZW typu C – badania z długimi okresami obserwacji pokazują, że SVR w ponad 99% przypadków prognozuje trwałe wyleczenie. <p>U osób z genotypem 1 wirusa zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SMV+PegINF+RBV (genotyp 1b oraz u z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K), • DCV+PegINF+RBV (genotyp 1b), • SOF+RBV, • SOF+SMV, lub • SOF+DCV. <p>U osób z genotypem 4 wirusa zalecane jest leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SMV+PegINF+RBV, • DCV+PegINF+RBV, • SOF+RBV, • SOF+SMV lub • SOF+DCV. <p>Według wytycznych genotypowanie IL28B straciło swoją rolę prognostyczną odnośnie powodzenia leczenia, razem ze wzrostem znaczenia terapii bez zastosowania interferonu. Wytyczne określają, że schematy leczenia dla osób z monoinfekcją HCV oraz z koinfekcją HIV/HCV powinny być takie same.</p>
Kanada	CIHR 2014	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia WZW typu C u osób dorosłych z koinfekcją HIV/HCV.</p> <p>Aktualizacja kanadyjskich wytycznych z 2013 r. 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. Jeżeli chodzi o symeprewir, jest on zalecany jeżeli zakażenie HIV jest leczone przy pomocy leków tj.: raltegrawir oraz ryłpiwiryna. Niezalecany jest natomiast przy terapii następującymi lekami: elwitegrawir, efawirenz, etrawiryna, atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, fosamprenawir/rytonawir oraz lopinawir/rytonawir.</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
	Dotychczas dysponujemy schematami terapeutycznymi obejmującymi rybawiryne i pegylowany interferon oraz schematami trójlekowymi zawierającymi poza nimi inhibitory proteazy - telaprewir i boceprewir.	W trakcie badań klinicznych znajdują się co prawda inne leki z grupy bezpośrednio antywirusowych ale nie wydaje się, że są one w stanie istotnie zmienić omawiane możliwości terapeutyczne. Dotyczy to zarówno skuteczności terapii, jak i dobrej tolerancji omawianych leków.	Najtańsza technologia obejmująca interferon i rybawiryne w większości krajów zachodnich została zdyskredytowana ze względu na niską skuteczność działania niepożądane oraz znaczne pogarszanie jakości życia pacjentów.	Omawiana terapia wydaje się obecnie najskuteczniejszą.
	<p>W praktyce stosowane są trzy technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dwulekowa obejmująca stosowanie PegIFNalfa-2a lub PegIFNalfa2b w skojarzeniu z RBV. Schemat ten jest stosowany u około 75% zakażonych HCV zaliczanych do następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie mniejsze niż 2 stopnia, ○ zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe i posiadają genotypy CC lub CT dla IL28B ○ zakażeni genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia, którzy mają włóknienie mniejsze niż 2 stopnia, ○ zakażeni genotypem 2 ○ zakażeni genotypem 3 ○ zakażeni genotypem 4 • Trójlekowa w której do schematu dwulekowego dodany jest jeden z dwóch refundowanych w Polsce inhibitorów proteazy – Boceprewir lub Telaprewir. Schemat ten jest stosowany u około 20% zakażonych HCV zaliczanych do następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażeni genotypem 1 HCV dotychczas nieleczeni, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe i posiadają genotypy TT dla IL28B ○ zakażeni genotypem 1 HCV z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia, którzy mają włóknienie 2 stopnia lub wyższe. 	Wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie dotychczas stosowanej terapii zarówno dwulekowej (PegIFNalfa-2a / PegIFNalfa2b + RBV) jak i trójlekowej (BOC / TVR + PegIFNalfa-2a / PegIFNalfa2b + RBV) u zakażonych genotypem 1 HCV. Ponadto zastąpi ona dotychczasowy brak aktywnego leczenia u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu.	Terapia dwulekowa PegIFNalfa-2a lub -2b + RBV, która nie jest rekomendowana przez EASL, AASLD i PGE-HCV w żadnej grupie chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • W zakażeniu genotypem 1 - terapia trójlekowa z zastosowaniem Boceprewiru lub Telaprewiru w skojarzeniu z PegIFNalfa-2a lub -2b + RBV jest najskuteczniejszą technologią aktualnie refundowaną w ramach programów lekowych NFZ. Jednak ze względu na wyższą skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa, w tym wnioskowana technologia medyczna, w rekomendacjach AASLD [http://www.hcvguidelines.org/fullreport] jest ona nie zalecana (cytat: „The following regimens are NOT recommended for treatment-naive patients with HCV genotype 1 PEG/RBV with or without telaprevir or boceprevir for 24 to 48 weeks”), a według rekomendacji EASL [http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary/index.html] może być stosowana tylko warunkowo przy braku dostępu do bardziej skutecznych metod leczenia (cytat: „In settings where none of these options is available, the triple combination of pegylated IFN-α, ribavirin and either telaprevir or boceprevir remains acceptable”). Według rekomendacji PGE-HCV [Halota W Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74] może być stosowana wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po skutecznej terapii, a nie powinna być stosowana u pacjentów z

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
	<ul style="list-style-type: none"> Brak leczenia u zakażonych genotypem 1 lub 4 z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu – 5% 			<p>zaawansowanym włóknieniem, a także u chorych z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi na poprzednią terapię. Tak więc zgodnie z rekomendacjami eksperckimi nie ulega wątpliwości że technologia uznana w Polsce za najskuteczniejszą jest suboptymalna.</p> <ul style="list-style-type: none"> W zakażeniu genotypem 4 – terapia dwulekowa z zastosowaniem PegIFNalfa-2a lub -2b + RBV jest wciąż najskuteczniejszą technologią refundowaną w ramach programów lekowych NFZ. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR przy tej terapii wynosi jednak zaledwie około 50% i z tego powodu nie jest ona rekomendowana przez EASL, AASLD i PGE-HCV, ze względu na zarejestrowane przez EMA i FDA technologie o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa.
	<ol style="list-style-type: none"> PEG-IFN + Rybawiryne – około 50% PEG-IFN + Rybawiryne + Telaprewir – około 25% PEG-IFN + Rybawiryne + Boceprewiru – około 20% Pozostałe (interferon naturalny, interferon rekombinowany, PEG-IFN w monoterapii) – około 5% <p>Leczenie nie jest stosowane w przypadku osób z brakiem włóknienia (F0), u których zazwyczaj prowadzona jest obserwacja i brak aktywnego leczenia. Pacjenci tacy stanowią około 15-20% zakażonych HCV.</p>	<p>Wnioskowana technologia jest w stanie zastąpić wszystkie dotychczas stosowane schematy terapeutyczne wymienione powyżej. Dodatkowo, lub może przede wszystkim obejmie terapię pacjentów dotychczas nieleczonych z uwagi na przeciwwskazania lub nietolerancję interferonu alfa.</p>	<p>Jeżeli przyjmujemy, że terapii mają być poddani pacjenci z przeciwwskazaniem lub nietolerancją interferonu alfa to nie ma takiej technologii, która jest obecnie stosowana. Jeżeli leczeniem mają być objęci wszyscy pacjenci, to najtańszą skuteczną (w pewnym odsetku pacjentów) jest leczenie PEG-IFN + Rybawiryne. Jej skuteczność jest akceptowalna jedynie w wybranych grupach chorych.</p>	<p>Ponownie odpowiedź na to pytanie zależy od interpretacji zapisu pomiędzy punktami 1.1.4 a 1.1.5. Przy szerokim dostępie najskuteczniejszą z dotychczas stosowanych w Polsce terapii przeciwwirusowych jest leczenie PEG-IFN + Rybawiryne + Telaprewir oraz PEG-IFN + Rybawiryne + Boceprewir. Ich skuteczność w leczeniu zakażenia HCV została oceniona w licznych badaniach typu „real life” w codziennej praktyce klinicznej. Skuteczność ta w dużym stopniu zależy od docelowej grupy pacjentów i waha się od kilkunastu procent w grupie chorych z marskością i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie do ponad 75% u chorych z nawrotem zakażenia i niskim stopniem włóknienia.</p> <ol style="list-style-type: none"> Saxena V, Manos MM, Yee HS, et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2014; 39: 1213-1224 Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Safety and efficacy of

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
				<p>boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. J Hepatol 2014; 61: 200-209</p> <p>3. Ferenci P, Flisiak R, Caruntu FA, et al. Response-guided therapy with boceprevir plus peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1: interim results from the TriCo study. J Hepatol 2014 60, Supp1,S453–S454</p> <p>4. Bernabucci V, Ciancio A, Petta S, et al. Boceprevir is highly effective in treatment-experienced hepatitis C virus-positive genotype-1 menopausal women World J Gastroenterol 2014; 20: 16726-16733</p> <p>5. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2013; 58: 479-487</p> <p>6. SC, Muir AJ, Lim JK, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: Real world experience from HCV-TARGET J Hepatol 2014 pii: S0168-8278(14)00647-3. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.052.</p>
<p>Prof. Krzysztof Simon – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych</p>	<p>Aktualnie obowiązujący, już nienowoczesny i niezgodny z zaleceniami EASL i AASLD program terapeutyczny leczenia zakażeniem HCV finansowany przez NFZ; jedynie wg tego programu leczymy pacjentów, Brak w programie bezwzględnie koniecznych schematów terapeutycznych bezinterferonowych.</p>	<p>1. konieczne wprowadzenie terapii bezinterferonowej (I-free) dla pacjentów ze zbyt zaawansowanymi chorobami wątroby lub nienadających się do leczenia schematami opartymi o IFNalfa;</p> <p>2. niezależnie od powyższych wskazań terapii bezinterferonowe choć bardzo drogie są prawie w 100% skuteczne a więc w pełni eliminują zakażenie HCV i to niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby (a więc w praktyce zanik grupy pacjentów wymagających reterapii)</p>	<p>I.Brak takiej terapii do pacjentów w zaawansowanych chorobach wątroby i/lub p/wskazaniami do IFNalfa</p>	<p>W Polsce brak</p> <p>W Świecie dostępne już terapie bezinterferonowe:</p> <p>1.3D AbbVie oceniana w tej opinii</p> <p>2.terapii Harvoni producent Gilead</p> <p>3.możliwe inne kombinacje lekowe bez udziału interferonu np.Olysio plus Sovaldi; Daclinz plus Sovaldi; Daclinz plus Asunaprewir(BMS),</p> <p>4.wchodzi też na rynek inna terapia bezinterferonowa firmy MSD (grazoprewir/elbasvir).</p>
	<p>Peginterferon + rybawiryna 40%</p> <p>Peginterferon + rybawiryna + teleprevir 35%</p> <p>Peginterferon + rybawiryna + boceprevir 10%</p> <p>Interferon naturalny + rybawiryna 2%</p> <p>Interferon rekombinowany + rybawiryna 2%</p> <p>Brak aktywnego leczenia 12%</p>	<p>Brak aktywnego leczenia</p> <p>Peginterferon + rybawiryna</p> <p>Peginterferon + rybawiryna + telaprevir</p> <p>Peginterferon + rybawiryna + boceprevir</p> <p>Interferon naturalny + rybawiryna</p> <p>Interferon rekombinowany + rybawiryna</p>	<p>Interferon naturalny + rybawiryna</p>	<p>Parytaprewir + ombitaswir + dasabuwir +/- rybawiryna – genotyp 1 HCV</p> <p>Parytaprewir + ombitaswir + dasabuwir – genotyp 4 HCV</p> <p>Sofosbuwir + symeprewir +/- rybawiryna (leczenie 12 tygodni)</p> <p>Sofosbuwir + daklataswir +/- rybawiryna (12-24 tygodni)</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
				Sofosbuwir + peginterferon + rybawiryna (leczenie 12 tygodni) Sofosbuwir + ledypaswir +/- rybawiryna (leczenie 12-24 tygodni)

W Rozdziale 14 „Załączniki” przedstawiono tabelę z technologiami medycznymi zalecanymi do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej (zestawienie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych) oraz tabelę zawierającą przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) i rybawiryiny (RBV) lub terapia trójlekowa składająca się z interferonu pegylowanego, rybawiryiny oraz jednego z inhibitorów proteazy wirusowej boceprewiru (BOC) lub telapreprewiru (TVR).

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Genotyp 1. Pacjenci nieleczeni: PegIFNα+RBV, BOC+PegIFNα+ RBV, TVR+PegIFNα+RBV</p> <p>Genotyp 1. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFNα+ RBV, TVR+PegIFNα+RBV</p> <p>Genotyp 4. Pacjenci nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegIFNα+RBV</p>	<p>„Aktualnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C dostępne są terapie oparte na interferonach (PegIFNα, rekombinowany IFNα, naturalny IFN) i RBV oraz terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TVR) do terapii dwulekowej (PegIFNα i RBV). Spośród terapii opartych na interferonach uznany standardem postępowania jest terapia dwulekowa złożona z PegIFNα (2a lub 2b) i RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną PegIFNα+RBV stosuje się przede wszystkim u pacjentów nieleczonych, jak również istnieje możliwość jego stosowania u pacjentów, u których terapia PegIFNα innego typu okazała się nieskuteczna i u których obserwuje się progresję choroby. Jest to szczególnie istotne u chorych zakażonych genotypem 4 HCV, dla których w przypadku braku odpowiedzi pozostaje leczenie za pomocą naturalnego IFN o niskiej skuteczności lub leczenie objawowe. Zwraca się jednak uwagę na stosunkowo niską skuteczność ponownej terapii PegIFNα+RBV oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych.”</p> <p>„Zgodnie z zapisami programu lekowego terapia trójlekowa z BOC lub TVR może być stosowana wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV ze stopniem zwłóknienia 2. lub więcej w skali Scheuera, którzy spełniają dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wcześniejsza nieskuteczna terapia oparta na interferonach, •uprzednio nieleczeni, będący nosicielami wariantu TT genu dla IL28B.” 	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).</p> <p>Aczkolwiek od strony klinicznej jako dodatkowe komparatory należy rozważyć obecnie rekomendowane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej z 2015 roku (AASLD CASL oraz DVA) schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir*, ledipaswir, leki o zbliżonych wskazaniach do wnioskowanych leków. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych*. Jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczących względnej efektywności klinicznej i opłacalności leków Viekirax i Exviera, może być przydatna.</p> <p>Patrz Rozdział: „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu”</p> <p>Biorąc pod uwagę zapisy aktualnego PL „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) – patrz pkt. 2e. w „Kryteriach kwalifikacji” jako dodatkowy komparator w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1. należałoby rozważyć terapię dwulekową PegIFNα2+RBV. Ponadto ww. interwencję uwzględniono w wykach do analizy ekonomicznej.</p>

* Projekt zmian w wykazie leków refundowanych, który wejdzie w życie 1 maja 2015 r. zamieszczony na stronie MZ zakłada finansowanie symeprewiru w ramach programu lekowego.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych, odnalazł 1 opracowanie wtórne porównujące terapie bezinterferonowe z lekami z grupy DAA, u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, zakażonych HCV o genotypie 1. (ICER 2014).

W tabeli poniżej opisano niniejszą publikację.

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego odnoszącego się do efektywności wnioskowanych leków

Publikacja	Rodzaj badania	Cel badania	Interwencja / Populacja	Wnioski autorów
ICER 2014	Przegląd systematyczny Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane clinical trial database, Cochrane reviews database, DARE, Web of Science, BIOSIS. Data przeszukania: 10 wrzesień 2014. Analiza danych: jakościowa i ilościowa Liczba włączonych badań: 54	Porównanie skuteczności klinicznej bezinterferonowych terapii z lekami z grupy DAA w leczeniu przewlekłego WZW C (genotyp 1); ocena efektywność kosztowej nowych opcji terapeutycznych.	Interwencja: SMV, SOF, LDV/SOF, DCV, PR, RBV, 3D Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 HCV z marskością lub bez marskości, nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii dwulekowej. Liczba pacjentów: 5050	W populacji pacjentów pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla SMV lub SOF w połączeniu z PegINF ± RBV wynosi 75–90%, zaś dla pacjentów z marskością 55–80%. W przypadku terapii skojarzonej ≥2 DAA (np. SMV/SOF, LDV/SOF, DCV/SOF, 3D) SVR12 jest porównywalny i wynosi 95–100% (pacjenci bez marskości) lub 67–95% (pacjenci z marskością). W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej (bez względu na marskość) odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 dla terapii SMV i SOF+PegINF±RBV wynosi ok 75%, zaś terapii skojarzonej ≥2 DAA 95–100%. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących DAA oraz brak badań ze wspólnym komparatorem, wykazanie przewagi jednego leku z grupy DAA nad innymi jest trudne.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych naukowych dokonano przeglądu baz:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD),
 - American Gastroenterological Association (AGA),
 - European Association for the Study of the Liver (EASL),
 - The International Association for the Study of the Liver (IASL),
 - The British Society of Gastroenterology (BGS),
 - National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 16.04.2015 r., (patrz Zał. 7) w wyniku którego nie odnaleziono badań innych niż wnioskodawca, które powinny zostać włączone do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4, • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4, • ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1, • po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1. 	<p>Populację badaną stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z niewydolnością nerek, w tym dializowani, • pacjenci z chorobami współistniejącymi (depresja, anemia, trombocytopenia, itp.) • pacjenci z koinfekcją HBV, • Azjaci, • pacjenci z ostrym HCV, • wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC, • slow-responders (pacjenci leczeni PegIFNα + RBV przez 72 tyg.). 	<p>Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia częściowo zgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego projektu programu lekowego przez MZ. Zgodnie z projektem do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4, • po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4, • ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 lub 4 z lub bez wyrównanej marskości wątroby i HIV-1, • po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1. lub 4.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • 3D\pmRBV – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + dazabuwir \pm RBV (25 mg + 150 mg/100 mg + 500 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 1 wirusa, • 2D\pmRBV – ombitaswir + parytaprewir /rytonawir + RBV (25 mg + 150 mg/100 mg) stosowany przez 12 lub 24 tyg. u osób zakażonych genotypem 4 wirusa 	-	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV, • BOC+PegIFNα+RBV, • TVR+PegIFNα+RBV. 	-	<p>Jako dodatkowe komparatory należy rozważyć obecnie rekomendowane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej z 2015 roku (AASLD CASL oraz DVA) schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir, leki o zbliżonych wskazaniach do wnioskowanych leków.</p> <p>Patrz Rozdział: „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu” oraz Tabela 12.</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) w 12 lub 24 tyg. po zakończeniu leczenia, ○ przełom wirusologiczny, ○ nawrót choroby. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczególnie), • utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, • zgony. 	-	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • Prospektywne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych 	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo schematów 3D/2D±RBV, <ul style="list-style-type: none"> W przypadku PegIFNα+RBV badania porównujące: PegIFNα2a vs PegIFNα2b lub PegIFNα2a/2b vs inna interwencja (IFN, inhibitor proteazy, itp.). 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim. Badania opublikowane w formie pełnych tekstów, a w przypadku badań dla schematów 3D i 2D także w postaci doniesień konferencyjnych, oraz wiarygodne raporty z badań, Badania przeprowadzone u ludzi. Badania, w których wyniki dotyczące skuteczności raportowano osobno dla chorych zakażonych genotypem 1 oraz 4 HCV (ze względu na możliwe różnice w skuteczności w zależności od genotypu wirusa). 	<ul style="list-style-type: none"> Okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni, Wyniki dotyczące skuteczności raportowano łącznie dla różnych genotypów HCV, Randomizacje przeprowadzono wśród pacjentów, u których uzyskano RVR w ramach leczenia wstępnego, Porównywano różne czasy trwania terapii PegIFNα+RBV. 	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV zidentyfikowano 9 badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających parytaprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir:

- 2 RCT – 3D+RBV vs PLC (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II),
- 3 RCT – 3D+RBV vs 3D (PEARL II, PEARL III, PEARL IV),
- 1 RCT – 3D+RBV (12 tyg.) vs 3D+RBV (24 tyg.) (TURQUOISE II),
- 2 RCT – 3D±RBV vs TVR+PR (MALACHITE I, MALACHITE II),
- 1 nRCT – 3D+RBV (Lalezari 2014).

Ponadto celem wykonania porównania pośredniego schematu 3D±RBV względem terapii trójlewkowej z TVR i BOC oraz terapii dwulewkowej PegIFNα+RBV do analizy klinicznej włączono 8 badań:

- 5 RCT – TVR+PR vs PR (ADVANCE, PROVE-1, PROVE-2, PROVE-3, REALIZE),
- 3 RCT – BOC+PR vs PR (SPRINT-1, RESPOND-2, Flamm 2013).

Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 4 wirusa zidentyfikowano:

- 1 RCT – 2D+RBV vs 2D (PEARL I),

Ponadto celem wykonania porównania pośredniego schematu 2D+RBV względem terapii dwulewkowej PegIFNα+RBV do analizy klinicznej włączono:

- 11 RCT dla terapii dwulewkowej PegIFNα+RBV (Ascione 2010, Benhamou 2013, Bronowicki 2014, Fried 2002, Gad 2008, Hezode 2014, Kamal 2011, Muir 2014, PROPEL, Rumi 2010, Scotto 2008).

Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV z koinfekcją HIV

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 wirusa z koinfekcją HIV zidentyfikowano:

- 1 RCT – 3D+RBV (12 tyg.) vs 3D+RBV (24 tyg.) (TURQUOISE I),

Ponadto celem wykonania porównania pośredniego schematu 3D+RBV względem terapii trójlewkowej z TVR i BOC oraz terapii dwulewkowej PegIFNα+RBV do analizy klinicznej włączono 6 badań:

- 1 RCT – BOC + PR vs PR (Sulkowski 2013a),
- 1 RCT – TVR + PR vs PR (Sulkowski 2013b),

- 4 RCT – dla terapii dwulekowej PegIFN α + RBV (ACTG, APRICOT, Murphy 2011, PARADIGM).

Populacja pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 1 HCV

W populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, po transplantacji wątroby zidentyfikowano:

- 1 nRCT – dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu 3D+RBV (CORAL I),

Ponadto celem wykonania porównania pośredniego schematu 3D+RBV względem terapii dwulekowej PegIFN α +RBV do analizy klinicznej włączono 2 badania:

- 2 RCT dla terapii dwulekowej PegIFN α + RBV (Carrion 2007, Firpi 2010).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy, uwzględniające schematy 3D lub 2D

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV				
SAPPHIRE I (Feld 2014, Raport z badania) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w połączeniu z rybawiryną u <u>pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby.</u></p> <p>Testowana hipoteza: Non-inferiority i superiority (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR).</p> <p>Badanie składało się z 2 faz: 1) duple blind pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub PLC; 2) open label pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) <p>Okres interwencji / obserwacji: 3D+RBV: 12 tyg. 3D+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. 3D+RBV OI / 72 tyg. OB.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) uprzednio nieleczeni przeciw WZW C; 5) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny); aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej; po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub będące z partnerem po wazektomii; kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz wyraziły zgodę na stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji począwszy od dnia 1. terapii do 7. miesiący po odstawieniu badanego leku); 6) mężczyźni aktywni seksualnie (chirurgicznie sterylni lub będący z partnerem płci męskiej lub płci żeńskiej, gdzie partnerka wyraziła zgodę na stosowanie dwóch efektywnych formy kontroli urodzeń); 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skринingu wykazująca brak marskości (<3 pkt w skali METAVIR lub <4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) pozytywny wynik testu na obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 4) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj. wodobrzusze lub żylaki przelyku lub wynik biopsji wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 5) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RVB (473) PLC (158).</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończeniu leczenia (SVR12), Drugorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji aktywności ALT, • odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót choroby po terapii, • jakość życia. </p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SAPPHIRE II (Zeuzem 2014, Raport z badania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir + rybawiryna) u pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1 bez marskości wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV).</p> <p>Badanie składało się z 2 faz: 1) „duble blind” pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV lub PLC; 2) „open label” pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali 3D+RBV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). <p>Okres interwencji / obserwacji: 3D+RBV: 12 tyg. 3D+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. 3D+RBV OI / 72 tyg. OB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW C o genotypie 1 (pozytywny wynik na obecność przeciwciała anty-HCV / HCV RNA na 6 mies. przed / w czasie skriningu oraz dodatkowo wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW C), 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na 12. tyg. leczenia PegINF+RBV i nie stwierdzono u nich spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ IU w 12 tyg. lub otrzymywali przez co najmniej 4 tyg. PegINF+RBV i osiągnęli spadek wirerii <1 log₁₀ IU/ml w 4 tyg.; 5) pacjenci z częściową odpowiedzią, którzy leczeni byli przez co najmniej 20 tyg. PegINF+RBV i osiągnęli wiramię ≥2 log₁₀ IU/ml w 12 tyg., lecz poziom HCV RNA był dalej wykrywalny na koniec terapii; 6) pacjenci z nawrotem choroby, którzy otrzymywali PegINF+RBV przez co najmniej 36 tyg. i poziom HCV RNA nie był wykrywalny po zakończeniu terapii, a podczas 52 tyg. okresu obserwacji; 7) biopsja wątroby 24 mies. przed / w trakcie skriningu wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt. w skali METAVIR, ≤4 pkt. w skali Ishak) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) pozytywny wynik na obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie a alkoholu / narkotyków w wywiadzie lub pozytywny wynik na obecność a alkoholu / narkotyków podczas skriningu; 3) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 4) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żyłaki przełyku lub wynik biopsji wątroby wskazujący na marskość wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 5) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RBV (297) PLC (97)</p>	<p><u>Skuteczność</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: • odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia (SVR12) Drugorzędowy punkt końcowy: • odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji i aktywności ALT, • odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót choroby po terapii, • jakość życia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PEARL II (Andreone 2014, Raport z badania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/r+ombitaswir + dazabuwir) z/bez RBV u pacjentów uprzednio leczonych terapią pegIFN/RBV z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby.</p>	<p>• ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW Ca o genotypie 1b; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) pacjenci wykazujący całkowity/częściowy brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót zakażenia po leczeniu PegIFN/RBV; 5) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 6) kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skринingu (w przeciągu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie baseline; 7) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylne lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 8) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania F broskan <9,6 kPa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby– tj. wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby: >3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka; 6) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z uzależnieniem od narkotyków; 7) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN; 8) stosowanie określonych leków lub leków, które są przeciwwskazane podczas przyjmowania rytonawiru i RBV w przeciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem terapii lub 10 x okresu półtrwania (jeśli znany).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RBV (91) 3D (95)</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii (non-inferiority 3D oraz 3D+RBV w porównaniu z uprzednią terapią – TVR+PR)</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy podczas badania, • SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (superiority 3D oraz 3D+RBV nad terapią TVR + PR oraz non-inferiority 3D+RBV w porównaniu z 3D) • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót choroby, • jakość życia, <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PEARL III (Ferenci 2014, Raport z badania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z/ bez RBV u <u>pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1b, bez marskości wątroby.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) zakażenie WZW Ca o genotypie 1b uprzednio nieleczone terapią antywirusową; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6) BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skriningu; 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1b lub koinfekcja genotypu 1b z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby–tj. wodobrzusze lub żyłaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 6) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RBV (210) 3D+PLC (209)</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: • SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (non-inferiority 3D w porównaniu z 3D+RBV oraz superiority 3D i 3D+RBV nad terapią TVR+PR), • odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót, • jakość życia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PEARL IV (Ferenci 2014, Raport z badania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z lub bez RBV u <u>pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1a, bez marskości wątroby.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW Ca o genotypie 1a uprzednio nieleczone terapią antywirusową; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6) BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skринingu; 7) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) zakażenie WZW C o genotypie innym niż 1a lub koinfekcja genotypu 1a z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skринingu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) obecne lub w wywiadzie objawy marskości wątroby tj.–wodobrzusze lub żylaki przełyku lub wynik biopsji wątroby oceniający stopień zwłóknienia wątroby (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka); 6) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >5 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < LLN, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <120 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/ μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnej karnacji); stężenie bilirubiny pośredniej >1,5 x ULN i stężenie bilirubiny bezpośredniej > ULN.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RBV (100) 3D+PLC (205).</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR po12 tyg. od zakończenia leczenia (non-inferiority 3D w porównaniu • z 3D+RBV oraz superiority 3D i 3D+RBV nad terapią TVR+PR), • ilość pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót, • jakość życia, <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>TURQUOISE II (Poordad 2014, Raport z badania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12. lub 24. tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych, z WZW C o genotypie 1, z wyrównaną marskością wątroby.</p> <p>Testowana hipoteza: Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) <p>Okres interwencji / obserwacji: 12–24 tyg. OI / 60–72 tyg. OB</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW Ca o genotypie 1 (lezione lub nielezione terapią antywirusową); 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) marskość wątroby udokumentowana biopsją (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka) lub wynikiem badania Fibroskan (≥14,6 kPa) w przebiegu 6 mies. przed lub podczas skriningu; 5) wyrównana marskość wątroby udokumentowana wynikiem <7 w skali Childa-Pugha 6) brak obecności nowotworu wątrobowokomórkowego na wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonych w okresie 3 mies. przed skriningiem lub w czasie skriningu w przypadku badań ultrasonograficznych; 7) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 8) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skriningu; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) genotyp inny niż 1 lub koinfekcja genotypu 1 z innym; 4) niekontrolowane napady drgawkowe, niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >8,5% podczas skriningu), znany / podejrzewany nowotwór lub nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej) w ciągu ostatnich 5 lat; 5) uprzednia terapia WZW C z wykorzystaniem DAA (z uwzględnieniem telaprewiru oraz boceprewiru); 6) α-fetoproteiny w surowicy >100 ng/mL podczas skriningu; 7) obecnie lub w wywiadzie klasa B lub C w skali Childa-Pugha lub niewydolność wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku lub encefalopatia wątrobową); 8) nowotwór wątrobowokomórkowy na wynikach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego podczas skriningu; 9) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami); 10) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >7 x ULN; AST >7 x ULN; klirens kreatyniny <60 mL/min, stężenie albumin < 2,8 g/dL, PT/INR >2,3; Hb < LLN; płytki krwi <60 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego o czarnym kolorze skóry); stężenie bilirubiny całkowitej ≥3 mg/dL.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 3D+RVB (12 tyg.) (208) 3D+RBV (24 tyg.) (172).</p>	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót zakażenia, • jakość życia; Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
MALACHITE I (Luo 2014, Raport z badania) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12. tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z / bez RBV w porównaniu z terapią TVR+PegIFN + RBV (T12PR24-48) u <u>pacjentów uprzednio nieleczonych z WZW C o genotypie 1a lub 1b, bez marskości wątroby.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. • Peg/IFNα2a: 180 µg/tydz. • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). 		Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • przełom wirusologiczny, • jakość życia, • nawrót choroby , Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.
MALACHITE II (Luo 2014, Raport z badania) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV w porównaniu z TVR+PR (T12PR24-48) u <u>pacjentów uprzednio leczonych z WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. • Peg/IFNα2a: 180 µg/tyg. • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) 		Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • przełom wirusologiczny, • SVR po 24 tyg. od zakończenia terapii, • jakość życia, • nawrót choroby , Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.
Lalezari 2014 (Lalezari 2014, Lalezari 2014b, Raport z badania) <u>Źródło finansowania:</u>	Wielośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność 3D+RBV u <u>pacjentów zakażonych WZW C o genotypie 1, bez marskości wątroby.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Ombitaswir/ABT-450/rytonawir: 25 mg/150 mg/100 mg o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d, p.o. • RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 	Kryteria włączenia: 1) wiek 18–70 lat; 2) BMI ≥18 i <38 kg/m ² ; 3) przewlekłe uprzednio leczone (IFN) lub nieleczone, WZW C z genotypem 1; 4) HCV RNA >10 000 IU/mL; 5) stosowanie stabilnej terapii zastępczej opioidami (metadonem lub buprenorfiną ± nalakson). Kryteria wykluczenia: 1) zakażenie HIV lub WZW B; 2) uprzednia terapia DAA (w tym TVR lub BOC); 3) kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące, lub	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • EOT (HCV RNA <25 IU/mL) na zakończenie leczenia, • SVR (HCV RNA <25

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
AbbVie	stosujących opioidy jako terapię zastępczą. Testowana hipoteza: Niejasne	mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg). Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB	mężczyźni biorący udział w badaniu, których partnerki są w ciąży lub planują ciążę w przeciągu 7 mies. od otrzymania ostatniej dawki terapii; 4) obecna lub w wywiadzie marskość wątroby (np. wodobrzusze, żylaki przełyku) lub biopsja wskazująca marskość wątroby (ocena w skali METAVIR >3 lub Ishak >4). <u>Liczebność grup:</u> 3D+RBV (38).	IU/mL) w 4., 12. i 24. tyg. po zakończeniu leczenia, • Jakość życia; Bezpieczeństwo: AE, SAE, wyn ki badań laboratoryjnych.
Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV				
PEARL I (Lawitz 2014, Raport z badania PEARL Ia, Hezode 2014, Pol 2014a, Pol 2014b, Hezode 2014, Schnell 2014) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne II fazy (IIb), przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir) z/bez RBV u <u>pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych terapią PegIFN + RBV z WZW C o genotypie 4 lub 1b.</u> Testowana hipoteza: Niejasne	• ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przewlekłe WZW–C uprzednio leczonea lub nieleczone terapią antywirusową, o genotypie 4 (bez koinfekcji z innym genotypem); 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishak) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBsAg i przeciwciała anti-HIV podczas skринingu; 2) współistniejące choroby wątroby, niezwiązane z WZW C. <u>Liczebność grup:</u> Pacjenci nieleczeni: 2D+RVB (42) 2D (44) Pacjenci leczeni: 2D+RBV (49)	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorządowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii Drugorzędowe punkty końcowe: • przełom wirusologiczny, • nawrót choroby , • SVR4, • RVR, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, AE i SAE prowadzące do utraty z badania, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.
Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV z koinfekcją HIV				
TURQUOISE I (Sulkowski 2014, Wyles 2014a, Wyles 2014b) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II/III fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 12 lub 24 tyg. terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u <u>pacjentów uprzednio leczonych lub nieleczonych z WZW C o genotypie 1, z / bez marskości wątroby, zakażonych HCV i HIV-1.</u> Testowana hipoteza: Niejasne	• ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dazabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg) Okres interwencji / obserwacji: 12–24 tyg. OI / 60 tyg. OB	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) BMI ≥18 <38 kg/m ² ; 3) stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4) zakażenie WZW C o genotypie 1 (leczone lub nieleczonea terapią antywirusową); 5) zakażenie wirusem HIV-1 (stężenie HIV-1 RNA w osoczu <40 kopii/mL, liczba komórek CD4+ ≥200 komórek/mm ³ lub CD4+% ≥14%, stabilna terapia przeciwwirusowa uwzględniająca atazanawir oraz raltegrawir). <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) obecność HBAg; 2) marskość wątroby klasy B w skali Childa-Pugha. <u>Liczebność grup:</u> 3D+RVB (12 tyg.) (31) 3D+RBV (24 tyg.) (32).	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorządowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: • RVR w 4. tyg. leczenia, • EOT w 12. i 24. tyg. leczenia, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • SVR 4. tyg. i 12. tyg. po zakończeniu leczenia, • nawrót zakażenia; <u>Bezpieczeństwo:</u> AE,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
nieprawidłowości badań laboratoryjnych, obecność HIV-1 RNA w osoczu.				
Populacja pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 1 HCV				
CORAL I (Kwo 2014, Mantry 2014) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowej (ABT-450/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) z RBV u pacjentów po przeszczepie wątroby z nawrotem zakażenia WZW C o genotypie 1. Testowana hipoteza: Niejasne	<ul style="list-style-type: none"> • ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. • Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. • RBV: ze względu na możliwość występowania hematologicznych działań toksycznych związanych z RBV, dawkowanie ustalone indywidualnie według uznania badacza. Okres interwencji / obserwacji: 24 tyg. OI / 72 tyg. OB	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–70 lat; 2) przeszczep wątroby z powodu zakażenia wirusem WZW C lub raka wątrobowokomórkowego (powstałego w następstwie WZW C), co najmniej 12 mies. przed skringiem; 3) wyn ki badań: biopsja wątroby w ciągu co najmniej 9 mies. po przeszczepie wątroby oraz 6 mies. przed skringiem lub w trakcie, wykazująca brak marskości wątroby (≤ 2 pkt w skali METAVIR lub innej z odpowiadającym wynikiem); 4) kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥ 2 lata przed skringiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skringingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5) kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skringingu (w przeciągu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie baseline; 6) mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 7) przyjmowanie terapii immunosupresyjnej opartej na takrolimusie lub cyklosporynie, a dawki leków immunosupresyjnych nie były zwiększane przez co najmniej 2 mies. przed skringiem oraz nie rozpoczęto przyjmowania dodatkowych immunosupresantów przez co najmniej 2 mies. przed skringiem. Kortykosteroidy, takie jak prednizon i prednizolon, dozwolone były jako składniki leczenia immunosupresyjnego, ale w dawkach nie większych niż 5 mg/dz.; 8) przeszczep wątroby wskutek raka wątrobowokomórkowego (współistniejącego z WZW C) jeżeli: nie przekroczone kryteriów mediolańskich podczas badania patologicznego wątroby, przekroczone kryteria mediolańskie podczas badania patologicznego wątroby, lecz pacjent przez co najmniej 2 lata po przeszczepie nie wykazywał objawów nawrotu choroby; 9) WZW C o genotypie 1 uprzednio leczone lub nieleczone terapią interferonami przed przeszczepem wątroby; 10) stężenie HCV RNA w osoczu $>10\ 000$ IU/mL.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> 1) przyjmowanie leków: ewerolimus lub sirolimus jako stałej terapii immunosupresyjnej w przeciągu 2 mies. przed skringiem; 2) nadużywanie alkoholu lub narkotyków na 6 mies. przed podaniem badanego leku; 3) obecność HBsAg i przeciwciała anty-HIV podczas skringingu; 4) ponowne przeszczepienie wątroby lub przeszczepienie dodatkowego organu podczas przeszczepu wątroby; 5) pacjenci, którzy otrzymali wątrobę do przeszczepu od dawcy zakażonego wirusem HIV, wykazującego pozytywny</p>	<p>Skuteczność:</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR po 24 tyg. od zakończenia leczenia, • niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, • nawrót zakażenia; <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>wynik na obecność HBsAg i / lub przeciwciał anti-HCV; 6) udokumentowana historia powikłań z udziałem naczyń wątroby po przeszczepie (np. zakrzepica żyły wrotnej, tętnicy wątrobowej i / lub żyły wątrobowej), które w opinii badacza nie ustały w czasie skriningu; 7) żylaki przełyku, wodobrzusze i / lub encefalopatia wątrobowa po przeszczepie wątroby, które w opinii badacza są wynikiem niewydolności wątroby i nie mają innego wiarygodnego wytłumaczenia; 8) koinfekcja genotypów WZW C innych niż 1, 9) zakażenie WZW C de novo po przeszczepie; 10) odporne na sterydy odrzucenie przeszczepionej wątroby w jakimkolwiek czasie po przeszczepie lub odrzucenie (potwierdzone biopsją lub prawdopodobne) leczenia dużymi dawkami sterydów w ciągu 3 mies. w okresie skriningu; 11) inne niż WZW C przyczyny choroby wątroby występujące po przeszczepie (w tym hemochromatoza, niedobór α-1 antytrypsyny, choroba Wilsona, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a kocholowa choroba wątroby, choroby wątroby związane z narkotykami); 12) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT >7 x ULN; AST >5 x ULN; klirens kreatyniny <55 mL/min, stężenie albumin < 3,3 g/dL, PT/INR >1,5; Hb < LLN; płytki krwi <75 000 komórek/mm³; ANC <1500 komórek/μL (<1200 komórek/μL dla pacjentów pochodzenia afrykańskiego, którzy są czarni); stężenie bilirubiny \geq3 mg/dl; poziom hemoglobiny A1C >8</p>	

Tabela 14. Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C

Odpowiedź		Definicja
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. leczenia
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. i 12. tyg. leczenia
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna	wykrywalny poziom HCV RNA
cEVR	Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna	niewykrywalny poziom HCV RNA
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej, ale wykrywalna wiremia HCV RNA w 12. tyg. leczenia i niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. leczenia
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny		Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót		Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi		Wykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. terapii
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie (null responder)		Brak redukcji HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)
Częściowa odpowiedź na leczenia (partial responder)		Redukcja HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena wiarygodności badań klinicznych

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował skalę Jadad oraz omówił inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali.

Natomiast wiarygodność badań nierandomizowanych wnioskodawca ocenił przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez NICE. Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt.

Populacji pacjentów z genotypem 1 (badania oceniające schematy 3D±RBV)

Wszystkie badania (poza Lalezari 2014) zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badania kliniczne fazy III, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Cztery badania były podwójnie zaślepienie, natomiast pozostałe przeprowadzono metodą otwartej próby. W większości badań randomizację przeprowadzono w prawidłowy sposób, zapewniając właściwe ukrycie kodu alokacji. Jakość metodologiczną badań oceniono na 2 do 5 pkt w skali Jadad. Obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia, jak również brakiem informacji na temat metody randomizacji (brak publikacji pełnotekstowych dla części badań).

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii.

W badaniach porównujących schemat 3D+RBV względem PLC, wyniki dotyczące skuteczności, raportowano wyłącznie dla grupy 3D+RBV, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach.

Badania PEARL II, PEARL III oraz PEARL IV zaprojektowano w celu wykazania, iż schemat 3D jest nie gorszy (non-inferiority) niż 3D+RBV. Ponadto, badania porównujące różne schematy 3D±RBV ukierunkowano na wykrycie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a historyczną grupą kontrolną stosującą schemat TVR+PR, z założoną wyjściową hipotezą, iż oceniana interwencja jest nie gorsza (non-inferiority) lub lepsza (superiority) niż TVR+PR. Sponsorem wszystkich badań była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości: uprzednio nieleczeni (SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV, MALACHITE I) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α + RBV (SAPPHIRE II, PEARL II, MALACHITE II). Do badania TURQUOISE II kwalifikowano pacjentów z marskością wątroby: nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii dwulekowej, przy czym wyniki dotyczące skuteczności (SVR) raportowano osobno. Łącznie we

wszystkich badaniach RCT udział wzięło 2774 pacjentów, z czego 1826 nie stosowało wcześniej leczenia przeciw WZW C, natomiast 948 stosowało uprzednio terapię PegIFN α +RBV.

Wszyscy pacjenci stosujący schemat 3D otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d., oba leki podawane doustnie. U pacjentów, u których dodatkowo stosowano RBV, odpowiednią dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła \geq 75 kg). W badaniu MALACHITE I oraz MALACHITE II pacjenci z grupy TVR+PR otrzymywali TVR podawany doustnie w dawce 750 mg co 8 godzin oraz PegIFN α 2a w dawce 180 μ g/tyg. oraz RBV w dawce 1000–1200 mg/dzień w zależności od masy ciała.

Badanie Lalezari 2014 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II. Jakość metodologiczną badania oceniono na 5 pkt w skali NICE. W badaniu oceniano m.in: odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 4, 12 oraz 24 tyg. po zakończeniu terapii. Sponsorem badania była firma AbbVie. Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości, zarówno uprzednio nieleczeni, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α + RBV, stosujący zastępczą terapię opioidami. W badaniu udział wzięło 38 pacjentów, spośród których 95% nie stosowało wcześniej terapii przeciwwirusowej. Pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d. przez 12 tyg. w skojarzeniu z RBV, której dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała wynosiła <75 kg lub 1200 mg/dzień).

Badanie	Metodyka	Hipoteza	Jadad
Lalezari 2014	nRCT / OL	BD	5/8*
MALACHITE I	RCT / OL		
MALACHITE II	RCT / OL		
PEARL II	RCT / OL	Non-inferiority / Superiority	3/5
PEARL III	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority	5/5
PEARL IV	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority	5/5
SAPPHIRE I	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority	5/5
SAPPHIRE II	RCT / DB	Non-inferiority / Superiority	5/5
TURQUOISE II	RCT / OL	Non-inferiority / Superiority	3/5

*W skali NICE; OL – Badanie przeprowadzone metodą otwartej próby (Open Label); DB – Podwójne zaślepienie (Double Blind); BD – brak danych.

Populacji pacjentów z genotypem 4 (badania oceniające schematy 2D \pm RBV)

Badanie PEARL I zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV, uprzednio nieleczonych, przydzielano w sposób losowy do jednego z dwóch ramion: 2D lub 2D+RBV. Ponadto do badania kwalifikowano także pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej, którzy otrzymywali terapię w schemacie 2D+RBV. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Ze względu na brak informacji na temat metody randomizacji oraz utraty pacjentów z badania – jakość metodologiczną badania oceniono na 1 pkt w skali Jadad.

W badaniu oceniano m.in. odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni genotypem 4 wirusa, bez marskości: uprzednio nieleczeni (86 pacjentów) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α +RBV (49 pacjentów).

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień podawane doustnie. U pacjentów, u których dodatkowo stosowano RBV, odpowiednią dawkę wyliczano na podstawie masy ciała (1000–1200 mg/dzień).

Badanie	Metodyka	Hipoteza	Jadad
PEARL I	RCT / OL	BD	1/5

Populacji pacjentów z genotypem 1 z koinfekcją HIV (badania oceniające schematy 3D+RBV)

Badanie TURQUOISE I zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane (typ IIA wg AOTMiT) badanie kliniczne fazy II / III, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Ze względu na brak informacji na temat metody randomizacji oraz utraty pacjentów z badania – jakość metodologiczną badania oceniono na 2 pkt w skali Jadad.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni genotypem 1 wirusa, bez marskości lub z wyrównaną marskością, uprzednio nieleczeni (44 pacjentów) lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej za pomocą PegIFN α +RBV (21 pacjentów).

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień oraz dazabuwir w dawce 250 mg b.i.d., podawane doustnie w skojarzeniu z RBV (1000–1200 mg/dzień) przez 12 tyg. lub 24 tyg.

Badanie	Metodyka	Hipoteza	Jadad
TURQUOISE I	RCT / OL	BD	2/5

Populacja pacjentów z genotypem 1 HCV po transplantacji wątroby (badania oceniające schematy 3D+RBV)

Badanie CORAL I zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, jednoramienne, nierandomizowane badanie kliniczne fazy II. Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby. Jakość metodologiczną badania oceniono na 5/8 pkt w skali NICE.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną 12 tyg. po zakończeniu terapii. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, bez marskości, u których przeprowadzono transplantację wątroby z powodu przewlekłego WZW C co najmniej 12 mies. przed włączeniem do badania. Większość pacjentów włączonych do badania wcześniej stosowała terapię dwulekową PegIFN α +RBV (24 pacjentów).

Wszyscy pacjenci otrzymywali: parytaprewir/rytonawir/ombitaswir w dawce 150/100/25 mg na dzień, podawane doustnie w skojarzeniu z RBV (1000–1200 mg/dzień) przez 12 tyg. lub 24 tyg. Ponadto pacjenci stosowali terapię immunosupresyjną (takrolimus lub cyklosporyna).

Badanie	Metodyka	Hipoteza	Jadad
CORAL I	nRCT / OL	Niejasne	5/8

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- Brak badań bezpośrednio porównujących schematy zawierające parytaprewir/rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFN α +RBV) i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. W populacji pacjentów z genotypem 4, z koinfekcją HIV oraz po transplantacji wątroby ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników z poszczególnych badań.
- Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących SVR, który nie stanowi bezpośredniej korzyści dla pacjenta, aczkolwiek świadczy o eliminacji wirusa z organizmu. SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%) – w związku z tym przyjmuje się, iż SVR jest efektem klinicznie znaczącym istalym markerem zwalczania wirusa. Wykazano również związek między uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych, takich jak wystąpienie raka wątrobowokomórkowego czy zgonu.
- W pracach oceniających preparaty Viekirax i Exviera pierwszym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowanej jako brak wirerii w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, podczas gdy w innych pracach włączonych do porównania pośredniego skuteczność oceniano zazwyczaj w 24. tygodniu po skończonej terapii. Jednakże ze względu na fakt, iż SVR12 posiada wysoką pozytywną (98%) oraz negatywną (99%) wartość predykcyjną uzyskania SVR24 u chorych zakażonych GT1, różnice w definicji skuteczności leczenia wydają się mieć ograniczony wpływ na wyniki.
- Różnice pomiędzy badaniami włączonymi do analizy MTC, dotyczące głównie odsetka pacjentów z wyrównaną marskością.

- W części badań nie podano informacji dotyczącej średniej wirerii na początku badania, która jest jednym z podstawowych czynników niekorzystnej odpowiedzi na leczenie.
- Niewielka liczebność prób w badaniach dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV (łącznie 63 pacjentów) oraz w populacji pacjentów po transplantacji wątroby (34 pacjentów).

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy: dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:
 - uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4,
 - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
 - ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1,
 - po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.jest częściowo zgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego przez MZ projektu programu lekowego. Zgodnie z projektem do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C:
 - uprzednio nieleczeni zakażeni genotypem 1 lub 4,
 - po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zakażonych genotypem 1 lub 4,
 - ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 lub 4 z lub bez wyrównanej marskości wątroby i HIV-1,
 - po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1. lub 4.
- Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy była szersza od kryteriach włączenia do uzgodnionego PL w przypadku stopnia zwłóknienia wątroby (PL: ≥ 1 w skali Scheuera; AW: F0-F1 i F2-F3).
- Pod względem klinicznym w kryteriach włączenia do analizy klinicznej jako dodatkowe komparatory należy rozważyć obecnie rekomendowane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej z 2015 roku (AASLD CASL oraz DVA) schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA: sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir – leki o zbliżonych wskazaniach do wnioskowanych leków. Przydatność wniosków z takiego porównania, dotyczących efektywności klinicznej leków Viekirax i Exviera, może być przydatna. Patrz Rozdział: „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu” i Tabela 12.
- Wyniki badań MALACHITE I i MALACHITE II pozwalające na bezpośrednie porównanie schematu 3D±RBV z trójlekową terapią z TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV nie zostały opublikowane (brak pełnotekstowych publikacji).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Wyniki porównania danych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Ponadto w analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównania pośrednie metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison), w którym uwzględniono badania head-to-head.

Poza porównaniem pośrednim metodą MTC wnioskodawca przeprowadził również porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczył odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy.

W przypadku braku badań ze wspólną grupą referencyjną (np. w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV) wnioskodawca ograniczył się do tabelarycznego zestawienia wyników dla poszczególnych interwencji oraz przeprowadził porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczał odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy.

Przed dokonaniem kumulacji wyników wnioskodawca oceniał heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o: genotypie 4, genotypie 1 (pacjenci uprzednio nieleczeni), genotypie 1 (pacjenci uprzednio leczeni z wyrównaną marskością wątroby) ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii 3D/2D+/-RBV nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W populacji chorych z przewlekłym WZW typu C o genotypie 1 (pacjenci uprzednio leczeni bez wyrównanej marskości wątroby), ze względu na obecność randomizowanych badań klinicznych (badanie Malachite II) dowodzących wyższości terapii 3D/2D+/-RBV nad obecnie refundowaną terapią (TVR+PegIFN α +RBV), nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

3.3.2.1. Porównanie bezpośrednie

3.3.2.1.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości

Pacjenci nieleczeni

Genotyp 1a

W badaniu MALACHITE I

W badaniach SAPPHERE I i PEARL IV skuteczność 3D+RBV stosowanego przez 12 tyg., wyrażona jako SVR12 wynosiła 95-97%.

Genotyp 1b

W badaniu MALACHITE I

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tabelach 15 i 16.

Tabela 15. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla porównania schematu 3D \pm RBV vs T12PR24-48 – badanie MALACHITE I

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D \pm RBV	T12PR24-48			
SVR12								
MALACHITE I								

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D ± RBV	T12PR24-48			
Przełom wirusologiczny								
MALACHITE I								
Nawrót								
MALACHITE I								

Tabela 16. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla schematu 3D±RBV – badania SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV

Badanie	Marskość	Ramie	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
SAPPHIRE I	Brak	3D+RBV	455/473 (96,2% [94,5; 97,9])	307/322 (95,3% [93,0; 97,6])	148/151 (98% [95,8; 100,0])
PEARL III	Brak	3D+RBV	–	–	209/210 (99,5% [98,6; 100,0])
	Brak	3D	–	–	207/209 (99% [97,7; 100])
	3D+RBV vs 3D		–	–	RR = 1,00 [0,99; 1,02] RD = 0,00 [-0,01; 0,02]
PEARL IV	Brak	3D+RBV	–	97/100 (97% [93,7; 100,0])	–
	Brak	3D	–	185/205 (90,2% [86,2; 94,3])	–
	3D+RBV vs 3D		–	RR = 1,07 [1,02; 1,14] NNT = 15 [9; 67]	–
Przełom wirusologiczny					
SAPPHIRE I	Brak	3D+RBV	1/473 (0,2%)	1/322 (0,3%)	0/151 (0%)
PEARL III	Brak	3D+RBV	–	–	1/210 (0,5%)
	Brak	3D	–	–	0/209 (0,0)
	3D+RBV vs 3D		–	–	RR = 2,99 [0,12; 72,88] RD = 0,00 [-0,01; 0,02]
PEARL IV	Brak	3D+RBV	–	1/100 (1%)	–
	Brak	3D	–	6/205 (2,9%)	–
	3D+RBV vs 3D		–	RR = 0,34 [0,04; 2,80] RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	–
Nawrót					
SAPPHIRE I	Brak	3D+RBV	7/463 (1,5% [0,4; 2,6])	6/322 (1,9%)	1/151 (0,7%)
PEARL III	Brak	3D+RBV	–	–	0/208 (0%)
	Brak	3D	–	–	0/207 (0%)
	3D+RBV vs 3D		–	–	ND
PEARL IV	Brak	3D+RBV	–	1/98 (1% [0,0; 3,0])	–
	Brak	3D	–	10/194 (5,2% [2,0; 8,3])	–
	3D+RBV vs 3D		–	RR = 0,20 [0,03; 1,52] NNT = 25 [13; 227]	–

Włóknienie łagodne (F0–F1)

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił od 92% do 100% w zależności od genotypu (1a, 1b) oraz zastosowanego schematu leczenia (z/bez RBV).

Włóknienie umiarkowane (F2–F3)

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił od 86% (u pacjentów z genotypem 1a leczonych za pomocą terapii 3D) do 100% (u pacjentów z genotypem 1b leczonych za pomocą terapii 3D+RBV).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tabeli 17.

Tabela 17. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia włóknienia wątroby – badania SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV

Badanie	GT	Ramię	F0–F1	F2–F3
SAPPHIRE I	1	3D+RBV	352/363 (97,0%)	103/110 (93,6%)
PEARL III	1b	3D+RBV	149/150 (99,3%)	60/60 (100%)
		3D	141/141 (100%)	65/67 (97,0%)
		3D+RBV vs 3D	RR = 0,99 [0,98; 1,01] RD = -0,01 [-0,03; 0,01]	RR = 1,03 [0,98; 1,08] RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
PEARL IV	1a	3D+RBV	61/63 (96,8%)	36/37 (97,3%)
		3D	122/132 (92,4%)	63/73 (86,3%)
		3D+RBV vs 3D	RR = 1,05 [0,98; 1,12] RD = 0,04 [-0,02; 0,11]	RR = 1,13 [1,01; 1,25] NNT = 10 [5; 66]

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Genotyp 1a

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Genotyp 1b

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tabelach 18 i 19.

Tabela 18. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, dla porównania schematu 3D+RBV vs T12PR24-48 – badanie MALACHITE II

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D+RBV	T12PR24-48			
SVR12								
MALACHITE II								
Przełom wirusologiczny								
MALACHITE II								
Nawrót								
MALACHITE II								

Tabela 19. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, dla porównania schematu 3D+RBV vs T12PR24-48 – badania SAPPHIRE II, PEARL II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])
---------	----------	-------	-----------------

			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV	286/297 (96,3% [94,2; 98,4])	166/173 (96% [93,0; 98,9])	120/124 (96,8% [93,7; 99,9])
PEARL II	Brak	3D+RBV	–	–	85/88 (96,6% [92,8; 100,0])
	Brak	3D	–	–	91/91 (100% [95,9; 100,0])
	3D+RBV vs 3D		–	–	RR = 0,97 [0,92; 1,01] RD = -0,03 [-0,08; 0,01]
Przełom wirusologiczny					
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV	0/297 (0,0%)	–	–
PEARL II	Brak	3D+RBV	–	–	0/88 (0,0%)
	Brak	3D	–	–	0/91 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D		–	–	ND
Nawrót					
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV	7/293 (2,4% [0,6; 4,1])	5/173 (2,9%)	2/123 (1,6%)
PEARL II	Brak	3D+RBV	–	–	0/88 (0,0%)
	Brak	3D	–	–	0/91 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D		–	–	ND

Włóknienie łagodne (F0–F1)Włóknienie umiarkowane (F2–F3)

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tabeli 20.

Tabela 20. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, w zależności od stopnia włóknienia wątroby – badania SAPPHIRE II, PEARL II, MALACHITE II

Badanie	GT	Ramię	F0–F1	F2–F3
SAPPHIRE II	1	3D+RBV	197/202 (97,5%)	89/95 (93,7%)
PEARL II	1b	3D+RBV	61/63 (96,8%)	24/25 (96,0%)
		3D	59/59 (100%)	32/32 (100%)
		3D+RBV vs 3D	RR = 0,97 [0,92; 1,02] RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	RR = 0,96 [0,86; 1,06] RD = -0,04 [-0,14; 0,06]
MALACHITE IIa	1			

3.3.2.1.2. Pacjenci z genotypem 1 HCV z marskością

Pacjenci nieleczeni

Genotyp 1a

Skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była zbliżona i wynosiła odpowiednio 92% i 93%. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii, wynosił 6,3% oraz 1,9% odpowiednio dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 i 24 tyg. U żadnego z pacjentów nie wystąpił przełom wirusologiczny.

Genotyp 1b

Skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była taka sama i wynosiła odpowiednio 100%. U żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu ani przełomu wirusologicznego.

Tabela 21. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV z marskością – badanie TURQUOISE II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	81/86 (94,2% [89,2; 99,1])	59/64 (92,2%)	22/22 (100%)
	100%	3D+RBV(24)	70/74 (94,6% [89,4; 99,7])	52/56 (92,9%)	18/18 (100%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 1,00 [0,92; 1,07] RD = -0,00 [-0,08; 0,07]	ND	ND
Przełom wirusologiczny					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	0/86 (0,0%)	0/64 (0,0%)	0/56 (0,0%)
	100%	3D+RBV(24)	0/74 (0,0%)	0/22 (0,0%)	0/18 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		ND	ND	ND
Nawrót					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	4/85 (4,7% [0,2; 9,2])	4/63 (6,3% [0,3; 12,4])	0/22 (0,0%)
	100%	3D+RBV(24)	1/70 (1,4%)	1/52 (1,9%) [0,0; 5,7]	0/18 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 3,29 [0,38; 28,80] RD = 0,03 [-0,02; 0,09]	RR = 3,30 [0,38; 28,64] RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	ND

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Genotyp 1a

Skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 24 tyg. była IS wyższa niż schematu stosowanego przez 12 tyg. i wynosiła odpowiednio 86% i 95%. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu terapii trwającej 12 tyg., wyniósł 9,7%, natomiast po terapii trwającej 24 tyg. u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu. Przełom wirusologiczny raportowano u 1,3% i 4,6% chorych leczonych schematem 3D+RBV, odpowiednio przez 12 i 24 tyg.

Genotyp 1b

Skuteczność schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 oraz 24 tyg. była porównywalna i wynosiła odpowiednio 98% i 100%. U żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu, natomiast przełom wirusologiczny raportowano u 1 pacjenta z grupy 3D+RBV przez 12 tyg.

Tabela 22. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV z marskością – badanie TURQUOISE II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	110/122 (90,2% [84,9; 95,4])	65/76 (85,5%)	45/46 (97,8%)
	100%	3D+RBV(24)	95/98 (96,9% [93,5; 100,0])	62/65 (95,4%)	33/33 (100%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 0,93 [0,87; 0,996] NNH = 10 [6; 23]	RR = 0,90 [0,81; 0,998] NNH = 10 [5; 224]	RR = 0,98 [0,92; 1,05] RD = -0,02 [-0,09; 0,04]
Przełom wirusologiczny					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	1/122 (0,8%)	1/76 (1,3%)	0/46 (0,0%)
	100%	3D+RBV(24)	3/98 (3%)	3/65 (4,6%)	0/33 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 0,27 [0,03; 2,53] RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	RR = 0,29 [0,03; 2,67] RD = -0,03 [-0,09; 0,02]	ND
Nawrót					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	8/118 (6,8% [2,2; 11,3])	7/72 (9,7% [2,9; 16,6])	1/46 (2,2% [0,0; 6,4])
	100%	3D+RBV(24)	0/94 (0,0%)	0/61 (0,0%)	0/33 (0,0%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 13,57 [0,79; 232,14] NNH = 14 [8; 51]	RR = 12,74 [0,74; 218,62] NNH = 10 [5; 41]	RR = 2,17 [0,09; 51,67] RD = 0,02 [-0,04; 0,09]

3.3.2.1.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV bez marskości

Pacjenci nieleczeni

Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało [redacted]

Tabela 23. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 4 HCV – badanie PEARL I

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)		2D+RBV vs 2D	
			2D+RBV	2D	RR [95%CI]	RD [95%CI]
SVR12						
PEARL I	4	Brak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przełom wirusologiczny						
PEARL I	4	Brak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nawrót						
PEARL I	4	Brak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 100% pacjentów leczonych schematem 2D+RBV. W ciągu 12 tyg. od zakończenia terapii u żadnego z pacjentów nie raportowano nawrotu.

Tabela 24. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 4 HCV – badanie PEARL I

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)	
			2D+RBV	
SVR12				
PEARL I	4	Brak	[redacted]	[redacted]
Nawrót				
PEARL I	4	Brak	[redacted]	[redacted]

3.3.2.1.4. Pacjenci z koinfekcją HIV

Tabela 25. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów z koinfekcją HIV z genotypem 1 HCV – badanie TURQUOISE I

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
TURQUOISE I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przełom wirusologiczny					
TURQUOISE I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nawrót					
TURQUOISE I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.2.1.5. Pacjenci po transplantacji

Ocenę skuteczności klinicznej schematu 3D+RBV w populacji pacjentów z nawrotem zakażenia HCV po transplantacji wątroby stosowanego przez 24 tyg. przeprowadzono w badaniu jednoramiennym (CORAL I), do którego włączano pacjentów po przeszczepie wątroby, który wykonano na 12 mies. przed skринingiem. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 97,1% pacjentów. U 1 pacjenta raportowano nawrót po 3 dniach od zakończenia terapii.

Tabela 26. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po transplantacji wątroby z genotypem 1 HCV – badanie CORAL I

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR24					
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)	33/34 (97,1%)	28/29 (96,6%)	5/5 (100%)
SVR12					
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)	33/34 (97,1%)	28/29 (96,6%)	5/5 (100%)
Nawrót					
CORAL I	Brak	3D+RBV(24 tyg.)	1/34 (2,9%)	1/29 (3,24%)	0/5 (0,0%)

3.3.2.2. Porównanie pośrednie

3.3.2.2.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV

Pacjenci nieleczeni

Schemat 3D+RBV



Schemat 3D



Schemat 3D+RBV(24)



Tabela 27. Wyniki analizy MTC w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych GT1 w odniesieniu do SVR12–24, bez względu na marskość wątroby

Porównanie	SVR12-24 (OR [95%CI])		
	GT1 (F)	GT1a (F)	GT1b (F)
3D+ RBV vs			
T12PR24-48			
T12PR24			
T12PR48			
PR4/PRB24			
PR48			
3D			

Porównanie	SVR12-24 (OR [95%CI])		
	GT1 (F)	GT1a (F)	GT1b (F)
3D+RBV(24)			
3D vs			
T12PR24-48			
T12PR24			
T12PR48			
PR4/PRB24			
PR48			
3D+RBV			
3D+RBV(24)			
3D+RBV(24) vs			
T12PR24-48			
T12PR24			
T12PR48			
PR4/PRB24			
PR48			
3D			
3D+RBV			

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowejSchemat 3D+RBVSchemat 3DSchemat 3D+RBV(24)

Tabela 28. Wyniki analizy MTC w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej zakażonych GT1, bez względu na marskość wątroby w odniesieniu do SVR12-24

Porównanie	SVR12-24 (OR [95%CI])
	GT1
3D+ RBV vs	
T12PR24-48	
PR4/PRB44	
PR4/PRB32+PR12	
PR48	
3D	
3D+RBV(24)	
3D vs	
T12PR24-48	
PR4/PRB44	
PR4/PRB32+PR12	
PR48	
3D+RBV	
3D+RBV(24)	
3D+RBV(24)	
T12PR24-48	
PR4/PRB44	
PR4/PRB32+PR12	
PR48	
3D+RBV	
3D	

3.3.2.3. Pacjenci z genotypem 4 HCV

Pacjenci nieleczeni

Wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 2D±RBV niż terapii dwulekowej. W grupie stosującej terapię 2D+RBV 100% pacjentów uzyskało SVR12, w grupie leczonej 2D – 91% chorych, średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR24 w grupie PegIFNα+RBV wynosił 56%.

Tabela 29. Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
2D±RBV						
PEARL I	2D+RBV	TN	Brak	42		
	2D	TN	Brak	44		
PegIFNα2a+RBV						
Ascione 2010	PR48	TN	Bd	4	–	0%
Bronowicki 2014	PR48	TN	Brak	7	29%	43%
Fried 2002	PR48	TN	Bd	13	–	77%
Hezode 2014	PR48	TN	Bd	6	50%	50%
Kamal 2011	PR48	TN	bd	109	–	71%
Wedemeyer 2013	PR48	TN	bd	7	–	43%
Muir 2014	PR48	TN	Brak	6	–	33%
Benhamou 2013	PR48	TN	Brak	8	63%	63%
Rumi 2010	PR48	TN	28%	18	–	44%
PegIFNα2b+RBV						
Ascione 2010	PR48	TN	bd	1	–	100%
Kamal 2011	PR48	TN	bd	108	–	55%
Rumi 2010	PR48	TN	27%	26	–	31%
Gad 2008	PR48	TN	17%	79	–	53%

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 2D niż terapii dwulekowej. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR wynosił 100% w grupie leczonej 2D+RBV oraz 9% u pacjentów stosujących PegIFNα+RBV.

Tabela 30. Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
PEARL I	2D+RBV	TE	Brak	49	83,7%	–
PegIFNα2a						
Scotto 2008	PR48	TE	bd	12	–	8%
PegIFNα2b						
Scotto 2008	PR48	TE	bd	11	–	9%

3.3.2.3.1. Populacja pacjentów z koinfekcją HIV

Wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 3D niż terapii dwulekowej i terapii trójlekowej z BOC lub TVR. W grupie 3D+RBV 93,5% (przez 12 tyg.) i 90,6% (przez 24 tyg.) pacjentów uzyskało SVR, natomiast w grupach stosujących PegIFNα+RBV, BOC i TVR średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR12 wynosił 34%, 63% i 74% odpowiednio, natomiast SVR24 wynosił odpowiednio 24%, 63% i 74%.

Tabela 31. Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 WZW C z koinfekcją HIV

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12 [%]			SVR24 [%]		
					GT1	GT1a	GT1b	GT1	GT1a	GT1b
TURQUOISE I	3D+RBV	TN i TE	19%	31						
	3D+RBV (24)	TN i TE	19%	32						
TVR + PR										
Sulkowski 2013b	T12PR48	TN	0%	38	73,7%a	–	–	73,7%a	–	–

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12 [%]			SVR24 [%]		
					GT1	GT1a	GT1b	GT1	GT1a	GT1b
BOC + PR										
Sulkowski 2013a	PR4/PRB44	TN	3%	64	63%	–	–	63%b	62,7%	58,3%
PR48										
Sulkowski 2013b	PR48	TN	0%	22	45,5%	–	–	45,5%b	–	–
PARADIGM	PR48 (800)	TN	12%	135	–	–	–	19%	–	–
	PR48 (1000-1200)	TN	11%	275	–	–	–	22%	–	–
APRICOT	PR48	TN	14%	176	–	–	–	29%	–	–
ACTG	PR48	TN	bd	51	–	–	–	14%	–	–
Murphy 2011	PR48	bd	bd	10	–	–	–	50%	–	–
Sulkowski 2013a	PR48	TN	3%	34	27%	–	–	29%	–	–
Łącznie				703	34%	–	–	24%	–	–

3.3.2.3.2. Populacja pacjentów po transplantacji wątroby

Wyniki porównania wskazują na wyższą efektywność kliniczną schematu 3D+RBV stosowanego przez 24 tyg. niż terapii dwulekowej. W grupie stosującej 3D+RBV 97,1% pacjentów uzyskało SVR, odsetek pacjentów uzyskujących SVR w grupie stosującej terapię dwulekową wynosił od 29% do 35%.

Tabela 32. Zestawienie wyników badań dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania SVR w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji

Badanie	Schemat	TN/TE	Marskość [%]	N	SVR12	SVR24
CORAL I	3D+RBV(24 tyg.)	TN i TEa	Brak	34	97,1%	97,1%
PegIFNα2a						
Firpi 2010	PR48 + CsA	TN	Brak	17	–	35%
Firpi 2010	PR48 + TAC	TN	Brak	17	–	29%
PegIFNα2b						
Carrion 2007	PR48	Bd	Brak	50	–	32%

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.3.1. Porównanie bezpośrednie

3.3.3.1.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości (3D+RBV vs placebo)

Pacjenci nieleczeni

Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych (ZN) ogółem była IS większa w grupie stosującej schemat 3D+RBV w porównaniu z placebo (RR = 1,19 [1,08; 1,32]). Nie wykazano IS różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich ZN, jak również przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (AE).

W trakcie terapii 3D+RBV IS częściej niż w grupie PLC występowały: nudności, bezsenność, biegunka, świąd, i astenia.

W trakcie terapii 3D+RBV odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia ALT w stopniu 3. lub 4. był IS mniejszy niż w grupie placebo.

Tabela 33. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie SAPPHERE I

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p
AE ogółem	SAPPHERE I	414/473 (87,5%)	116/158 (73,4%)	1,19 [1,08; 1,32]	NNH = 7 [4; 15]	<0,001
SAE ogółem	SAPPHERE I	10/473 (2,1%)	0/158 (0,0%)	7,04 [0,42; 119,53]	NNH = 47 [27; 189]	0,074
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	SAPPHERE I	3/473 (0,6%)	1/158 (0,6%)	1,00 [0,10; 9,56]	RD = 0,00001 [-0,01; 0,01]	NS

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)						
Zmęczenie	SAPPHIRE I	164/473 (34,7%)	45/158 (28,5%)	1,22 [0,92; 1,60]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	NS
Ból głowy	SAPPHIRE I	156/473 (33%)	42/158 (26,6%)	1,24 [0,93; 1,66]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	NS
Nudności	SAPPHIRE I	112/473 (23,7%)	21/158 (13,3%)	1,78 [1,16; 2,74]	NNH = 9 [5; 25]	0,005
Świąd	SAPPHIRE I	80/473 (16,9%)	6/158 (3,8%)	4,45 [1,98; 10,01]	NNH = 7 [5; 11]	<0,001
Bezsensność	SAPPHIRE I	66/473 (14%)	12/158 (7,6%)	1,84 [1,02; 3,31]	NNH = 15 [8; 84]	0,036
Biegunka	SAPPHIRE I	65/473 (13,7%)	11/158 (7,0%)	1,97 [1,07; 3,64]	NNH = 14 [8; 57]	0,024
Astenia	SAPPHIRE I	57/473 (12,1%)	6/158 (3,8%)	3,17 [1,40; 7,22]	NNH = 12 [8; 24]	0,002
Wysypka	SAPPHIRE I	51/473 (10,8%)	9/158 (5,7%)	1,89 [0,95; 3,76]	NNH = 19 [10; 193]	NS
Ból mięśni	SAPPHIRE II	23/297 (7,7%)	10/97 (10,3%)	0,75 [0,37; 1,52]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]	NS
Wpływ na wątrobę						
ALT w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	4/469 (0,9%)	7/158 (4,4%)	0,19 [0,06; 0,65]	NNT = 28 [15; 381]	0,007
AST w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	3/469 (0,6%)	3/158 (1,9%)	0,34 [0,07; 1,65]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE I	13/469 (2,8%)	0/158 (0,0%)	9,13 [0,55; 152;77]	NNH = 36 [22; 97]	0,046

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Częstość raportowanych AE ogółem była IS większa w grupie stosującej schemat 3D+RBV w porównaniu z placebo (RR = 1,11 [1,00; 1,22]).

W trakcie terapii 3D+RBV IS częściej niż w grupie PLC raportowano występowanie świądu. W odniesieniu do pozostałych ZN nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapią 3D+RBV a placebo.

Tabela 34. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie SAPPHIRE II

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p
AE ogółem	SAPPHIRE II	271/297 (91,2%)	80/97 (82,5%)	1,11 [1,00; 1,22]	NNH = 11 [5; 181]	0,023
SAE ogółem	SAPPHIRE II	6/297 (2,0%)	1/97 (1,0%)	1,96 [0,24; 16,08]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	SAPPHIRE II	3/297 (1,0%)	0/97 (0,0%)	2,30 [0,12; 44,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)						
Zmęczenie	SAPPHIRE II	99/297 (33,3%)	22/97 (22,7%)	1,47 [0,98; 2,19]	NNH = 9 [4; 134]	0,057
Ból głowy	SAPPHIRE II	108/297 (36,4%)	34/97 (35,1%)	1,04 [0,76; 1,41]	RD = 0,01 [-0,10; 0,12]	NS
Nudności	SAPPHIRE II	60/297 (20,2%)	17/97 (17,5%)	1,15 [0,71; 1,88]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	NS
Świąd	SAPPHIRE II	41/297 (13,8%)	5/97 (5,2%)	2,68 [1,09; 6,59]	NNH = 11 [6; 36]	0,027
Bezsensność	SAPPHIRE II	42/297 (14,1%)	7/97 (7,2%)	1,96 [0,91; 4,22]	NNH = 14 [7; 234]	0,078
Biegunka	SAPPHIRE II	39/297 (13,1%)	12/97 (12,4%)	1,06 [0,58; 1,94]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]	NS
Astenia	SAPPHIRE II	47/297 (15,8%)	11/97 (11,3%)	1,40 [0,75; 2,58]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	NS
Duszność	SAPPHIRE II	37/297 (12,5%)	10/97 (10,3%)	1,21 [0,62; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Ból mięśni	SAPPHIRE II	23/297 (7,7%)	10/97 (10,3%)	0,75	RD = -0,03	NS

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p
				[0,37; 1,52]	[-0,09; 0,04]	
Kaszel	SAPPHIRE II	32/297 (10,8%)	5/97 (5,2%)	2,09 [0,84; 5,21]	RD = 0,06 [-0,0002; 0,11]	NS
Wpływ na wątrobę						
ALT w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	5/296 (1,7%)	3/96 (3,1%)	0,54 [0,13; 2,22]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	NS
AST w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	3/296 (1%)	1/96 (1%)	0,97 [0,10; 9,24]	RD = -0,0003 [-0,02; 0,02]	NS
Bilirubina całkowita w stopniu 3. lub 4.	SAPPHIRE II	7/296 (2,4%)	0/96 (0,0%)	4,90 [0,28; 84,99]	NNH = 42 [21; 1229]	NS

3.3.3.1.2. Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości (3D±RBV vs TVR+PR)

Pacjenci nieleczeniSchemat 3D+RBVSchemat 3D

Tabela 35. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs TVR + PR w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie MALACHITE I

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV	TVR+PR	3D+RBV vs TVR+PR			3D	TVR+PR	3D vs TVR+PR		
		[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p	[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
AE ogółem											
AE związane z leczeniem											
SAE ogółem											
SAE związane z leczeniem											
Zgony											
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)											
Anemia											
Astenia											
Biegunka											

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV	TVR+PR	3D+RBV vs TVR+PR			3D	TVR+PR	3D vs TVR+PR		
		[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p	[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Ból głowy		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Bóle mięśni		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Gorączka		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Kaszel		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Łysienie		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Neutropenia		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Nudności		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Spadek apetytu		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Świąd		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Świąd odbytu		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Wymioty		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Wysypka		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Zawroty głowy niesystemowe		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Zmęczenie		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Wpływ na wątrobę											
ALT w stopniu 3 lub 4		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
AST w stopniu 3 lub 4		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00
Bilirubina całkowita w stopniu 3 lub 4		10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00	10.5% (n=10)	10.5% (n=10)	1.00 [0.50, 2.00]	0 [0, 0]	1.00

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowejSchemat 3D+RBV

Tabela 36. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs TVR+PR w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie MALACHITE II

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV	TVR+PR	3D+RBV vs TVR+PR		p
		[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE ogółem						
AE związane z leczeniem						
SAE ogółem						
SAE związane z leczeniem						
Zgony						
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)						
Anemia						
Astenia						
Bezsenna						
Ból głowy						
Bóle mięśni						
Ból stawów						
Dreszcze						
Gorączka						
Kaszel						
Łysienie						
Neutropenia						
Nudności						
Spadek apetytu						
Sucha skóra						
Świąd						
Świąd odbytu						
Wymioty						
Wysypka						
Zapalenie nosogardzieli						
Zawroty głowy niesystemowe						
Zmęczenie						
Wpływ na wątrobę						
ALT w stopniu ≥3.						
AST w stopniu 3. lub 4.						
Bilirubina całkowita w stopniu ≥3.						

3.3.3.1.3. Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością

Pacjenci nieleczeni

Ryzyko wystąpienia ZN ogółem było wyższe u pacjentów leczonych za pomocą schematów zawierających RBV (88% i 80-92%, odpowiednio dla schematu 2D+RBV i 3D+RBV) niż bez RBV (77% i 67-82% odpowiednio dla schematu 2D i 3D). Ryzyko ciężkich ZN było niewielkie i raportowano je u pojedynczych pacjentów.

U pacjentów stosujących terapię 3D+RBV najczęściej raportowano zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunkę oraz wysypkę. Z kolei podczas terapii 2D+RBV do najczęściej obserwowanych ZN należały: ból głowy, astenia, nudności, biegunka oraz drażliwość.

W grupie stosującej schemat 3D+RBV odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia bilirubiny w stopniu 3. lub 4. był mniejszy niż w grupie 2D+RBV.

Tabela 37. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D±RBV w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości

Punkt końcowy	Badanie	GT	3D+RBV [n/N (%)]	3D [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D		2D+RBV [n/N (%)]	2D [n/N (%)]	2D+RBV vs 2D	
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	PEARL IV	1a	92/100 (92,0%)	169/205 (82,4%)	1,12 [1,02; 1,22]	NNH = 10 [5; 47]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	168/210 (80,0%)	140/209 (67,0%)	1,19 [1,06; 1,34]	NNH = 7 [4; 21]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	37/42 (88,1%)	34/44 (77,3%)	1,14 [0,94; 1,39]	RD = 0,11 [-0,05; 0,27]
SAE ogółem	PEARL IV	1a	3/100 (3,0%)	1/205 (0,5%)	6,15 [0,65; 58,38]	RD = 0,03 [-0,01;0,06]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	4/210 (1,9%)	4/209 (1,9%)	1,00 [0,25; 3,93]	RD = 0,00 [-0,03;0,03]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	0/42 (0,0%)	1/44 (2,3%)	0,35 [0,01; 8,33]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	PEARL IV	1a	0/100 (0,0%)	2/205 (1,0%)	0,41 [0,02; 8,42]	RD = -0,01 [-0,03;0,01]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	0/210 (0,0%)	0/209 (0,0%)	ND	ND	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	0/42 (0,0%)	0/44 (0,0%)	ND	ND
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)										
Zmęczenie	PEARL IV	1a	46/100 (46,0%)	72/205 (35,1%)	1,31 [0,99; 1,74]	RD = 0,11 [-0,01;0,23]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	45/210 (21,4%)	48/209 (23,0%)	0,93 [0,65; 1,34]	RD = -0,02 [-0,09;0,06]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	5/42 (11,9%)	3/44 (6,8%)	1,75 [0,44; 6,85]	RD = 0,05 [-0,07; 0,17]
Ból głowy	PEARL IV	1a	25/100 (25,0%)	58/205 (28,3%)	0,88 [0,59; 1,32]	RD = -0,03 [-0,14;0,07]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	51/210 (24,3%)	49/209 (23,4%)	1,04 [0,74; 1,46]	RD = 0,01 [-0,07;0,09]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	14/42 (33,3%)	13/44 (29,5%)	1,13 [0,60; 2,11]	RD = 0,04 [-0,16; 0,23]
Nudności	PEARL IV	1a	21/100 (21,0%)	28/205 (13,7%)	1,54 [0,92; 2,57]	RD = 0,07 [-0,02;0,17]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	23/210 (11,0%)	9/209 (4,3%)	2,54 [1,21; 5,37]	NNH = 15 [8; 62]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	7/42 (16,7%)	4/44 (9,1%)	1,83 [0,58; 5,81]	RD = 0,08 [-0,07; 0,22]
Świąd	PEARL IV	1a	10/100 (10,0%)	12/205 (5,9%)	1,71 [0,76; 3,82]	RD = 0,04 [-0,03;0,11]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	25/210 (11,9%)	11/209 (5,3%)	2,26 [1,14; 4,48]	NNH = 15 [8; 75]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	1/42 (2,4%)	2/44 (4,5%)	0,52 [0,05; 5,56]	RD = -0,02 [-0,1; 0,06]
Bezsenność	PEARL IV	1a	17/100 (17,0%)	16/205 (7,8%)	2,18 [1,15; 4,13]	NNH = 10 [5; 103]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	19/210 (9,0%)	7/209 (3,3%)	2,7 [1,16; 6,29]	NNH = 17 [9; 89]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	4/42 (9,5%)	2/44 (4,5%)	2,10 [0,40; 10,84]	RD = 0,05 [-0,06; 0,16]
Biegunka	PEARL IV	1a	14/100 (14,0%)	33/205 (16,1%)	0,87 [0,49; 1,55]	RD = -0,02 [-0,11;0,06]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	9/210 (4,3%)	13/209 (6,2%)	0,69 [0,30; 1,58]	RD = -0,02 [-0,06;0,02]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	6/42 (14,3%)	2/44 (4,5%)	3,14 [0,67; 14,71]	RD = 0,10 [-0,03; 0,23]

Punkt końcowy	Badanie	GT	3D+RBV [n/N (%)]	3D [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D		2D+RBV [n/N (%)]	2D [n/N (%)]	2D+RBV vs 2D	
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Astenia	PEARL IV	1a	3/100 (3,0%)	2/205 (1,0%)	3,08 [0,52; 18,11]	RD = 0,02 [-0,02;0,06]	–	–	–	0,22]
	PEARL III	1b	22/210 (10,5%)	11/209 (5,3%)	1,99 [0,99; 4,00]	NNH = 19 [9; 1209]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	10/42 (23,8%)	11/44 (25,0%)	0,95 [0,45; 2,01]	RD = -0,01 [-0,19; 0,17]
Drażliwość	PEARL IV	1a	8/100 (8,0%)	14/205 (6,8)	1,17 [0,51; 2,70]	RD = 0,01 [-0,05;0,08]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	0/210 (0,0%)	1/209 (0,5%)	0,33 [0,01; 8,10]	RD = 0,00 [-0,02;0,01]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	6/42 (14,3%)	3/44 (6,8%)	2,10 [0,56; 7,84]	RD = 0,07 [-0,05; 0,20]
Wpływ na wątrobę										
ALT w stopniu ≥3.	PEARL IV	1a	1/100 (1,0%)	1/205 (0,5%)	2,05 [0,13; 32,44]	RD = 0,01 [-0,02;0,03]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	2/210 (1,0%)	0/209 (0,0%)	4,98 [0,24; 103,03]	RD = 0,01 [-0,01;0,03]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	0/42 (0,0%)	0/43 (0,0%)	ND	ND
AST w stopniu ≥3.	PEARL IV	1a	0/100 (0,0%)	0/205 (0,0%)	ND	ND	–	–	–	–
	PEARL III	1b	0/210 (0,0%)	0/209 (0,0%)	ND	ND	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	0/42 (0,0%)	1/43 (2,3%)	0,34 [0,01; 8,14]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]
Bilirubina całkowita w stopniu ≥3.	PEARL IV	1a	3/100 (3,0%)	1/205 (0,5%)	6,15 [0,65; 58,38]	RD = 0,03 [-0,01;0,06]	–	–	–	–
	PEARL III	1b	12/210 (5,7%)	1/209 (0,5%)	11,94 [1,57; 91,02]	NNH = 19 [11; 51]	–	–	–	–
	PEARL I	4	–	–	–	–	0/42 (6,1%)	0/43 (0,0%)	ND	ND

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Ryzyko wystąpienia ZN ogółem było wyższe u pacjentów leczonych za pomocą schematów zawierających RBV (79% i 88%, odpowiednio dla schematu 3D+RBV i 2D+RBV) niż bez RBV (78% dla schematu 3D). Ryzyko ciężkich ZN było niewielkie i wynosiło ok 2% dla schematu 3D±RBV oraz 0% dla schematu 2D+RBV.

U pacjentów stosujących terapię 3D+RBV najczęściej raportowano zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunkę oraz astenię. Terapia schematem 3D bez RBV wiązała się z wysokim ryzykiem wystąpienia zmęczenia, bólu głowy oraz biegunki. Z kolei podczas terapii 2D+RBV do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, astenia, zmęczenie oraz bezsenność.

Tabela 38. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D+RBV w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D		2D+RBV	
					3D+RBV	3D	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
AE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	72/91 (79,1%)	74/95 (77,9%)	1,02 [0,87; 1,18]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	–	
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	43/49 (87,8%)	
SAE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	2/95 (2,1%)	1,04 [0,15; 7,26]	RD = 0,00 [-0,04; 0,04]	–	
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)	
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	0/95 (0,0%)	5,22 [0,25; 107,22]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06]	–	
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)	
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)										
Zmęczenie	PEARL II	12	1b	Brak	29/91 (31,9%)	15/95 (15,8%)	2,02 [1,16; 3,51]	NNH = 6 [3; 24]	–	
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	9/49 (18,4%)	
Ból głowy	PEARL II	12	1b	Brak	22/91	22/95 (23,2%)	1,04	RD = 0,01	–	

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D		2D+RBV
					3D+RBV	3D	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
					(24,2%)		[0,62; 1,75]	[-0,11; 0,13]	
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	14/49 (28,6%)
Nudności	PEARL II	12	1b	Brak	19/91 (20,9%)	6/95 (6,3%)	3,31 [1,38; 7,90]	NNH = 6 [4; 20]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	6/49 (12,2%)
Świąd	PEARL II	12	1b	Brak	13/91 (14,3%)	8/95 (8,4%)	1,70 [0,74; 3,90]	RD = 0,06 [-0,03; 0,15]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Bezsennaść	PEARL II	12	1b	Brak	13/91 (14,3%)	3/95 (3,2%)	4,52 [1,33; 15,35]	NNH = 8 [5; 32]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	8/49 (16,3%)
Biegunka	PEARL II	12	1b	Brak	12/91 (13,2%)	12/95 (12,6%)	1,04 [0,49; 2,20]	RD = 0,01 [-0,09; 0,10]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Astenia	PEARL II	12	1b	Brak	11/91 (12,1%)	7/95 (7,4%)	1,64 [0,67; 4,05]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	16/49 (32,7%)
Anemia	PEARL II	12	1b	Brak	10/91 (11,0%)	0/95 (0,0%)	21,91 [1,30; 368,58]	NNH = 9 [5; 23]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	–
Wpływ na wątrobę									
Hemoglobina w stopniu 3. lub 4.	PEARL II	12	1b	Brak	0/91 (0,0%)	0/95 (0,0%)	ND	ND	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
ALT w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	0/91 (0,0%)	0/95 (0,0%)	ND	ND	–
	PEARL I	12	1b	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
AST w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	0/90 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,35 [0,01; 8,52]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
Całkowita bilirubina w stopniu ≥3.	PEARL II	12	1b	Brak	8/91 (8,8%)	0/95 (0,0%)	17,74 [1,04; 302,95]	NNH = 11 [6; 38]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	3/49 (6,1%)

Pacjenci nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej

W badaniu TURQUOISE II ryzyko wystąpienia ZN ogółem było zbliżone u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. lub 24 tyg. i wynosiło 91-92%. Ryzyko ciężkich ZN wynosiło 6% i 5%, odpowiednio w grupie leczonej przez 12 i 24 tyg. Do najczęściej raportowanych ZN podczas terapii 3D+RBV stosowanej przez 12 tyg. lub 24 tyg. należały: zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunka, astenia oraz wysypka. Odsetek pacjentów, u których obserwowano wzrost stężenia bilirubiny oraz ALT w stopniu 3. lub 4., był wyższy w trakcie 12 tyg. terapii w porównaniu z 24 tyg. – Tabela 41.

W badaniu Lalezari 2014 ryzyko wystąpienia ZN ogółem u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. wynosiło 92%, z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich ZN wynosiło 5%. Do najczęściej raportowanych ZN podczas terapii 3D+RBV stosowanej przez 12 tyg. należały: nudności, zmęczenie, ból głowy, świąd, bezsenność oraz wysypka. U żadnego z pacjentów nie obserwowano wzrostu ALT lub AST w stopniu 3. lub 4. – Tabela 42.

Tabela 39. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, z marskością – badanie TURQUOISE II

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D+RBV (24) [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
						RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	191/208 (91,8%)	156/172 (90,7%)	1,01 [0,95; 1,08]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
SAE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	13/208 (6,3%)	8/172 (4,7%)	1,34 [0,57; 3,17]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	TURQUOISE II	1	100%	4/208 (1,9%)	4/172 (2,3%)	0,83 [0,21; 3,26]	RD = -0,004 [-0,03; 0,03]

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D+RBV (24) [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
						RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Szczegółowe AE (≥10%)							
Zmęczenie	TURQUOISE II	1	100%	68/208 (32,7%)	80/172 (46,5%)	0,70 [0,55; 0,90]	NNT = 8 [5; 25]
Ból głowy	TURQUOISE II	1	100%	58/208 (27,9%)	53/172 (30,8%)	0,90 [0,66; 1,24]	RD = -0,03 [-0,12; 0,06]
Nudności	TURQUOISE II	1	100%	37/208 (17,8%)	35/172 (20,3%)	0,87 [0,58; 1,32]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
Świąd	TURQUOISE II	1	100%	38/208 (18,3%)	33/172 (19,2%)	0,95 [0,63; 1,45]	RD = -0,01 [-0,09; 0,07]
Bezsennaść	TURQUOISE II	1	100%	32/208 (15,4%)	31/172 (18,0%)	0,85 [0,54; 1,34]	RD = -0,03 [-0,10; 0,05]
Biegunka	TURQUOISE II	1	100%	30/208 (14,4%)	29/172 (16,9%)	0,86 [0,54; 1,37]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]
Astenia	TURQUOISE II	1	100%	29/208 (13,9%)	22/172 (12,8%)	1,09 [0,65; 1,83]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]
Wysypka	TURQUOISE II	1	100%	23/208 (11,1%)	25/172 (14,5%)	0,76 [0,45; 1,29]	RD = -0,03 [-0,10; 0,03]
Kaszel	TURQUOISE II	1	100%	24/208 (11,5%)	19/172 (11,0%)	1,04 [0,59; 1,84]	RD = 0,00 [-0,06; 0,07]
Drażliwość	TURQUOISE II	1	100%	15/208 (7,2%)	21/172 (12,2%)	0,59 [0,31; 1,11]	RD = -0,05 [-0,11; 0,01]
Anemia	TURQUOISE II	1	100%	16/208 (7,7%)	18/172 (10,5%)	0,74 [0,39; 1,40]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]
Duszność	TURQUOISE II	1	100%	12/208 (5,8%)	21/172 (12,2%)	0,47 [0,24; 0,93]	NNT = 16 [9; 164]
Wpływ na wątrobę							
ALT w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	6/208 (2,9%)	0/172 (0,0%)	10,76 [0,61; 189,67]	NNH = 34 [18; 250]
AST w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	1/208 (0,5%)	0/172 (0,0%)	2,48 [0,10; 60,57]	RD = 0,00 [-0,01; 0,02]
Bilirubina całkowita w stopniu ≥3.	TURQUOISE II	1	100%	28/208 (13,5%)	9/172 (5,2%)	2,57 [1,25; 5,30]	NNH = 12 [7; 39]

Tabela 40. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, bez marskości – badanie Lalezari 2014)

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV (12 tyg.) [n/N (%)]
AE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	35/38 (92,1%)
SAE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	2/38 (5,3%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	Lalezari 2014	1	Brak	1/38 (2,6%)
Szczegółowe AE (≥10%)				
Zmęczenie	Lalezari 2014	1	Brak	
Ból głowy	Lalezari 2014	1	Brak	
Nudności	Lalezari 2014	1	Brak	
Bezsennaść	Lalezari 2014	1	Brak	
Wysypka	Lalezari 2014	1	Brak	
Drażliwość	Lalezari 2014	1	Brak	
Anemia	Lalezari 2014	1	Brak	
Wymioty	Lalezari 2014	1	Brak	
Ból stawów	Lalezari 2014	1	Brak	
Niepokój	Lalezari 2014	1	Brak	
Wpływ na wątrobę				
ALT w stopniu ≥3.	Lalezari 2014	1	Brak	
AST w stopniu ≥3.	Lalezari 2014	1	Brak	
Całkowita bilirubina w stopniu ≥3.	Lalezari 2014	1	Brak	

3.3.3.1.4. Populacja pacjentów z HIV

Ryzyko wystąpienia ZN ogółem wynosiło 90% w trakcie 12 tyg. terapii oraz 88% dla 24 tyg. terapii. U żadnego z pacjentów nie obserwowano ciężkich ZN. W obu grupach do najczęściej raportowanych ZN należały: zmęczenie, bezsennaść, ból głowy i nudności.

Tabela 41. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów z koinfekcją HIV zakażonych GT1 WZW C – badanie TURQUOISE I

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
				3D+RBV	3D+RBV (24)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	TURQUOISE I	12/24	1	28/31 (90,3%)	28/32 (87,5%)	1,03	0,03

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
				3D+RBV	3D+RBV (24)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
						[0,87; 1,23]	[-0,13; 0,18]
SAE ogółem	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Szczegółowe AE							
Zmęczenie	TURQUOISE I	12/24	1	18/31 (58,1%)	12/32 (37,5%)	1,55 [0,90; 2,65]	0,21 [-0,04; 0,45]
Ból głowy	TURQUOISE I	12/24	1	6/31 (19,4%)	4/32 (12,5%)	1,55 [0,48; 4,96]	0,07 [-0,11; 0,25]
Nudności	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	6/32 (18,8%)	0,86 [0,29; 2,53]	-0,03 [-0,21; 0,16]
Świąd	TURQUOISE I	12/24	1	6/31 (19,4%)	2/32 (6,3%)	3,1 [0,68; 14,19]	0,13 [-0,03; 0,29]
Bezsennaść	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	7/32 (21,9%)	0,74 [0,26; 2,08]	-0,06 [-0,25; 0,14]
Infekcja górnych dróg oddechowych	TURQUOISE I	12/24	1	4/31 (12,9%)	5/32 (15,6%)	0,83 [0,24; 2,79]	-0,03 [-0,2; 0,15]
Zażółcenie oczu	TURQUOISE I	12/24	1	5/31 (16,1%)	1/32 (3,1%)	5,16 [0,64; 41,71]	0,13 [-0,01; 0,27]
Biegunka	TURQUOISE I	12/24	1	1/31 (3,2%)	4/32 (12,5%)	0,26 [0,03; 2,18]	-0,09 [-0,22; 0,04]
Kaszel	TURQUOISE I	12/24	1	2/31 (6,5%)	5/32 (15,6%)	0,41 [0,09; 1,97]	-0,09 [-0,24; 0,06]
Wpływ na wątrobę							
ALT w stopniu ≥3.	TURQUOISE I	12/24	1	0/31 (0,0%)	0/32 (0,0%)	ND	ND
Całkowita bilirubina w stopniu ≥3.	TURQUOISE I	12/24	1	11/31 (35,5%)	6/32 (18,8%)	1,89 [0,80; 4,49]	0,17 [-0,05; 0,38]

3.3.3.1.5. Populacja pacjentów po transplantacji wątroby

Ryzyko wystąpienia ZN ogółem wynosiło 97%, z kolei ciężkich ZN 6%. W tej grupie pacjentów najczęściej raportowano takie ZN, jak: zmęczenie, ból głowy, kaszel, nudności, bezsenność, biegunka, anemia oraz skurcz mięśni.

Tabela 42. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schemacie 3D+RBV w populacji pacjentów po transplantacji wątroby zakażonych GT1 – badanie CORAL I

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	3D+RBV [n/N (%)]
AE ogółem	CORAL I	24	1	33/34 (97,1%)
SAE ogółem	CORAL I	24	1	2/34 (5,9%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	CORAL I	24	1	1/34 (2,9%)
Szczegółowe AE (≥10% pacjentów)				
Zmęczenie	CORAL I	24	1	17/34 (50%)
Ból głowy	CORAL I	24	1	15/34 (44,1%)
Kaszel	CORAL I	24	1	11/34 (32,4%)
Nudności	CORAL I	24	1	8/34 (23,5%)
Bezsennaść	CORAL I	24	1	9/34 (26,5%)
Biegunka	CORAL I	24	1	9/34 (26,5%)
Astenia	CORAL I	24	1	8/34 (23,5%)
Anemia	CORAL I	24	1	10/34 (29,46%)
Skurcz mięśni	CORAL I	24	1	7/34 (20,6%)
Wysypka	CORAL I	24	1	7/34 (20,6%)
Ból pleców	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Zawroty głowy	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Obrzęk odwodowy	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Katar	CORAL I	24	1	6/34 (17,6%)
Ból brzucha	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Gorączka	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	3D+RBV [n/N (%)]
Niepokój	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Duszność wysiłkowa	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)
Ból w nadbrzuszu	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Wymioty	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Drażliwość	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Infekcja dróg moczowych	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Zmniejszenie apetytu	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Depresja	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Ból gardła	CORAL I	24	1	4/34 (11,8%)
Wpływ na wątrobę				
Hemoglobina w stopniu $\geq 3.a$	CORAL I	24	1	1/34 (2,9%)
ALT w stopniu $\geq 3.$	CORAL I	24	1	0/34 (0,0%)
AST w stopniu $\geq 3.$	CORAL I	24	1	0/34 (0,0%)
Całkowita bilirubina w stopniu $>3.a$	CORAL I	24	1	2/34 (5,8%)
ALP $>1,5 \times ULN$	CORAL I	24	1	5/34 (14,7%)

3.3.3.2. Porównanie pośrednie

3.3.3.2.1. Pacjenci z genotypem 1 HCV

Pacjenci nieleczeni

Zdarzenia niepożądane ogółem

--	--

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

--	--

Tabela 43. Wyniki analizy MTC w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych GT1, bez względu na marskość wątroby w odniesieniu do AE ogółem, SAE oraz przerwania leczenia z powodu AE

Porównanie	OR [95%CI]		
	AE ogółem	SAE ogółem	Utrata z powodu AE
3D+ RBV vs			
T12PR24-48			
T12PR24			
T12PR48			
PR4/PRB24			
PR48			
3D			
3D vs			
T12PR24-48			
T12PR24			
T12PR48			
PR4/PRB24			
PR48			
3D+RBV			

Szczegółowe zdarzenia niepożądane

--	--

Tabela 44. Wyniki analizy MTC w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych GT1, bez względu na marskość wątroby w odniesieniu do anemii oraz leukopenii

Porównanie	OR [95%CI]	
	Anemia	Leukopenia
3D+ RBV vs		
T12PR24-48		
T12PR24		
T12PR48		
PR4/PRB24		
PR48		
3D		
3D vs		
T12PR24-48		
T12PR24		
T12PR48		
PR4/PRB24		
PR48		
3D+RBV		

Tabela 45. Wyniki analizy MTC w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych GT1, bez względu na marskość wątroby w odniesieniu do biegunki, nudności, wysypki oraz świądu

Porównanie	OR [95%CI]			
	Biegunka (F)	Nudności (F)	Wysypka (F)	Świąd (F)
3D+ RBV vs				
T12PR24-48				
T12PR24				
T12PR48				
PR4/PRB24				
PR48				
3D				
3D vs				
T12PR24-48				
T12PR24				
T12PR48				
PR4/PRB24				
PR48				
3D+RBV				

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowejZdarzenia niepożądane ogółemCiężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Porównanie	OR [95%CI]			
	Biegunka	Nudności	Wysypka	Świąd
T12PR24-48				
PR4/PRB44				
PR4/PRB32+PR12				
PR48				
3D+RBV				

3.3.3.2.2. Pacjenci z genotypem 4 HCV

Pacjenci nieleczeni

Profil bezpieczeństwa schematu 2D±RBV jest korzystniejszy niż PegIFNα. Zarówno ZN ogółem, ciężkie ZN, jak również szczegółowe ZN, w tym: anemia, wysypka, świąd oraz nudności występowały częściej w trakcie terapii PegIFNα+RBV niż 2D±RBV.

Tabela 49. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV wcześniej nieleczonych

Badanie	Schemat	n/N (%)	
AE ogółem			
PEARL I	2D+RBV	37/42 (88,1)	
PEARL I	2D	34/44 (77,3)	
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	8/8 (100)	
Wedemeyer 2013		84/84 (100)*	
Ascione 2010		84/93 (90,3)*	
Bronowicki 2014		57/61 (93,4)*	
Ascione 2010		86/93 (92,5)*	
	PegIFNα2b+RBV	86/93 (92,5)*	
SAE ogółem			
PEARL I	2D+RBV	0/42 (0)	
PEARL I	2D	1/44 (2,3)	
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	2/8 (25,0)	
Wedemeyer 2013		7/84 (8,3)*	
Hezode 2014		6/78 (7,7)*	
Rumi 2010		2/212 (0,9)**	
Muir 2014		7/103 (6,8)*	
Ascione 2010		0/93 (0)*	
Bronowicki 2014		3/61 (4,9)*	
Rumi 2010		1/219 (0,5)**	
Ascione 2010		0/93 (0)*	
		PegIFNα2b+RBV	0/93 (0)*
Utrata z powodu AE			
PEARL I	2D+RBV	0/42 (0)	
PEARL I	2D	0/44 (0)	
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	1/8 (12,5)	
Kamal 2011		1/109 (0,9)	
Hezode 2014		8/78 (10,3)*	
Rumi 2010		16/212 (7,5)**	
Ascione 2010		3/93 (3,2)*	
Muir 2014		12/103 (11,7)*	
Bronowicki 2014		3/61 (4,9)*	
Fried 2002		32/453 (7,1)**	
Kamal 2011		1/108 (0,9)	
Rumi 2010		17/219 (7,8)**	
Ascione 2010	8/93 (8,6)*		
	PegIFNα2b+RBV	8/93 (8,6)*	
Anemia			
PEARL I	2D+RBV	1/42 (2,4)	
PEARL I	2D	0/44 (0)	
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	2/8 (25,0)	
Wysypka			
PEARL I	2D+RBV	2/42 (4,8)	

Badanie	Schemat	n/N (%)
PEARL I	2D	2/44 (4,5)
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	3/8 (37,5)
Wedemeyer 2013		16/84 (19,0)*
Hezode 2014		25/78 (32,1)*
Muir 2014		25/103 (24,3)*
Świąd		
PEARL I	2D+RBV	1/42 (4,2)
PEARL I	2D	2/44 (4,5)
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	5/8 (62,5)
Wedemeyer 2013		28/84 (33,3)*
Fried 2002		101/453 (22,3)**
Hezode 2014		26/78 (33,3)*
Ascione 2010		15/93 (16,1)*
Muir 2014		30/103 (29,1)*
Bronowicki 2014		16/61 (26,2)*
Ascione 2010		PegIFNα2b+RBV
Biegunka		
PEARL I	2D+RBV	6/42 (14,3)
PEARL I	2D	2/44 (4,5)
Wedemeyer 2013	PegIFNα2a+RBV	17/84 (20,2)*
Hezode 2014		14/78 (17,9)*
Nudności		
PEARL I	2D+RBV	7/42 (16,7)
PEARL I	2D+RBV (24 tyg.)	4/44 (9,1)
Benhamou 2013	PegIFNα2a+RBV	2/8 (25,0)
Wedemeyer 2013		26/84 (31,0)*
Fried 2002		130/453 (28,7)**
Hezode 2014		20/78 (25,6)*
Ascione 2010		10/93 (10,8)*
Muir 2014		31/103 (30,1)*
Ascione 2010	PegIFNα2b+RBV	12/93 (12,9)*

*Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV. **Pacjenci z genotypem 1 / 2 / 3 / 4 HCV.

3.3.3.2.3. Pacjenci z koinfekcją HIV

Profil bezpieczeństwa schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. jest korzystniejszy niż terapii trójlewkowej z BOC oraz TVR, jak również terapii dwulewkowej PegIFNα+RBV. ZN ogółem występowały częściej w trakcie terapii PegIFNα + RBV oraz terapii z TVR lub BOC. W trakcie leczenia za pomocą schematu 3D+RBV nie raportowano ciężkich ZN, podczas gdy dla BOC ciężkie ZN obserwowano u 17%, dla TVR – u 18%, natomiast dla PR48 u 17% chorych.

Analiza szczegółowych ZN wykazała, iż w trakcie terapii 3D+RBV odsetek pacjentów, u których raportowano nudności oraz biegunkę był niższy niż w trakcie terapii z TVR, BOC czy PR48.

Tabela 50. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych WZW C z koinfekcją HIV

Badanie	Schemat	n/N (%)
AE ogółem		
TURQUOISE I	3D+RBV	28/31 (90,3%)
	3D+RBV (24)	28/32 (87,5%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	63/64 (98,4%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	38/38 (100%)
Sulkowski 2013*	PR48	22/22 (100%)
APRICOT		276/288 (95,8%)
PARADIGM		132/135 (97,8%)
Sulkowski 2013		264/275 (96%)
		34/34 (100%)
SAE ogółem		

Badanie	Schemat	n/N (%)
TURQUOISE I	3D+RBV	0/31 (0,0%)
	3D+RBV (24)	0/32 (0,0%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	11/64 (17,2%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	7/38 (18,4%)
Sulkowski 2013*	PR48	2/22 (9,1%)
APRICOT		50/288 (17,4%)
PARADIGM		21/135 (15,6%)
Sulkowski 2013		46/274 (16,8%)
		7/34 (20,6%)
Utrata z powodu AE		
TURQUOISE Ic	3D+RBV	0/31 (0,0%)
	3D+RBV (24)	0/32 (0,0%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	13/64 (20,3%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	3/38 (7,9%)
Murphy 2011	PR48	2/10 (20%)
Sulkowski 2013*		0/22 (0,0%)
APRICOT		34/288 (11,8%)
PARADIGM		33/135 (24,4%)
Sulkowski 2013		67/275 (24,4%)
		3/34 (8,8%)
Świąd		
TURQUOISE I	3D+RBV	6/31 (19,4%)
	3D+RBV (24)	2/32 (6,3%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	12/64 (18,8%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	15/38 (39,5%)
Sulkowski 2013*	PR48	2/22 (9,1%)
PARADIGM		5/135 (3,7%)
		21/274 (7,7%)
Sulkowski 2013		3/34 (8,8%)
Biegunka		
TURQUOISE I	3D+RBV	1/31 (3,2%)
	3D+RBV (24)	4/32 (12,5%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	18/64 (28,1%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	9/38 (23,7%)
Sulkowski 2013*	PR48	4/22 (18,2%)
APRICOT		81/288 (28,1%)
PARADIGM		31/135 (23%)
		60/275 (21,8%)
Sulkowski 2013		6/34 (17,6%)
Nudności		
TURQUOISE I	3D+RBV	5/31 (16,1%)
	3D+RBV (24)	6/32 (18,8%)
Sulkowski 2013	PR4/PRB44	26/64 (40,6%)
Sulkowski 2013*	T12PR48	13/38 (34,2%)
Sulkowski 2013*	PR48	5/22 (22,7%)
APRICOT		85/288 (29,5%) ^a
PARADIGM		35/135 (25,9%) ^f
		69/275 (32,3%) ^g
Sulkowski 2013		11/34 (32,4%)

* Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 2 / 3 / 4 / inne WZW–C.

3.3.3.2.4. Pacjenci po transplantacji wątroby

Porównanie profilu bezpieczeństwa schematu 3D+RBV względem terapii dwulekowej (PR48) było możliwe wyłącznie w odniesieniu do anemii oraz nudności. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono występowanie

anemii był niższy w trakcie terapii schematem 3D+RBV niż w grupie leczonej schematem PR48 (29% vs 78-94%). Odsetek pacjentów, u których raportowano nudności był nieznacznie niższy wśród pacjentów stosujących terapię 3D+RBV niż PR48.

Tabela 51. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV po transplantacji wątroby

Punkt końcowy	3D+RBV (CORAL I)	PR48 + CsA (Firpi 2010)	PR48 + TAC (Firpi 2010)	PR48 (Carrion 2007)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	33/34 (97,1%)	–	–	–
SAE ogółem	2/34 (5,9%)	–	–	–
Utrata z powodu AE	1/34 (2,9%)	–	–	–
Anemia	10/34 (29,4%)	14/18 (77,8%)*	18/20 (90,0%)*	51/54 (94,4%)**
Wysypka	7/34 (20,6%)	–	–	–
Biegunka	9/34 (26,5%)	–	–	–
Nudności	8/34 (23,5%)	5/18 (27,8%)*	6/20 (30,0%)*	–

*Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 3 HCV. **Pacjenci zakażeni genotypem 1 / 2 / 3 / 4 HCV.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa preparatu Viekirax (parytaprewir/rytonawir, ombitaswir) oraz Exviera (dazabuwir), na podstawie informacji opublikowanych przez polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejską Agencję Leków (EMA), amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i MHRA nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania preparatów Viekirax oraz Exviera.

Informacje z ChPL Viekirax (parytaprewir/rytonawir, ombitaswir)

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka niewydolność wątroby (st. C wg klasyfikacji Child-Pugh),
- stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych),
- stosowanie w skojarzeniu z produktem Viekirax substratów lub induktorów CYP3A,
- stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Działania niepożądane

Tabela 52. Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania produktu leczniczego Viekirax

Częstość	Działania niepożądane	
	Viekirax + dazabuwir + RBV (N=2 044)*	Viekirax + dazabuwir (N=588)
Bardzo często (≥1/10)	bezsenność, nudności, świąd, astenia, uczucie zmęczenia	–
Często (≥1/100 do <1/10)	niedokrwistość	świąd

* Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie zaleca się stosowania produktu Viekirax w monoterapii. W leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C musi być on zawsze stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Nie wykazano skuteczności produktu Viekirax u pacjentów uprzednio leczonych produktem Viekirax lub produktami leczniczymi należącymi do tej samej klasy (inhibitory NS3/4A lub NS5A).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Viekirax u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT4 HCV – ze względu na brak badań dla tej populacji, nie ustalono optymalnego czasu leczenia. Brak również danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u chorych zakażonych genotypami HCV innymi niż GT1 lub 4, jak również danych dotyczących stosowania z innymi lekami przeciwwirusowymi niż dazabuwir i/lub rybawiryna. Nie są dostępne dane na

temat ponownego leczenia produktem Viekirax lub leczenia po niepowodzeniu terapii lekami tej samej grupy (inhibitory NS3/4A lub NS5A).

Dane dotyczące stosowania produktu Viekirax w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi są ograniczone – z tego względu jego stosowanie w okresie ciąży i karmienia nie jest zalecane. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych nie obserwowano szkodliwych działań interwencji na reprodukcję lub rozwój płodu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Viekirax w skojarzeniu z RBV, u pacjentek w wieku rozrodczym lub ich partnerów, należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę, ze względu na silne działania embriotoksyczne i/lub teratogenne RBV.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Viekirax oraz lopinawiru/rytonawiru lub atazanawiru/rytonawiru (w przypadku atazanawiru, także wtedy gdy Viekirax jest stosowany bez dazabuwiru). Również ze względu na możliwość zwiększenia stężenia ryłpiwiryny nie jest zalecane jej stosowanie równoległe z opisywanym produktem.

Informacje z ChPL Exviera (dazabuwir)

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych pierścieni dopochwowych),
- podawanie dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, będącymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A – ze względu na zmniejszenie stężeń dazabuwiru w osoczu i osłabienie jego działania leczniczego,
- podawanie z produktami leczniczymi, będącymi silnymi inhibitorami CYP2C8 – mogą one zwiększać stężenie dazabuwiru w osoczu.

Działania niepożądane

Tabela 53. Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania dazabuwiru

Częstość	Działania niepożądane	
	Viekirax + dazabuwir + RBV (N=2 044)*	Viekirax + dazabuwir (N=588)
Bardzo często ($\geq 1/10$)	bezsennaść, nudności, świąd, astenia, uczucie zmęczenia	–
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	niedokrwistość	świąd

* Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.

Nie zaleca się stosowania produktu Exviera w monoterapii. W leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C musi być on zawsze stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Nie wykazano skuteczności dazabuwiru u pacjentów uprzednio narażonych na dazabuwir lub produkty lecznicze o przewidywanej oporności krzyżowej.

Nie określono skuteczności dazabuwiru u chorych zakażonych genotypami HCV innymi niż GT1, jak również danych dotyczących stosowania z innymi lekami przeciwwirusowymi niż ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i/lub RBV – nie należy stosować dazabuwiru u pacjentów zakażonych innym genotypem HCV oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Nie są dostępne dane na temat ponownego leczenia dazabuwirem lub produktami leczniczymi o przewidywanej oporności krzyżowej.

Dane dotyczące stosowania dazabuwiru w okresie ciąży i karmienia piersią u ludzi są ograniczone, z tego względu jego stosowanie w okresie ciąży i karmienia nie jest zalecane. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych nie obserwowano szkodliwych działań interwencji na reprodukcję lub rozwój płodu. W przypadku stosowania dazabuwiru w skojarzeniu z RBV, u pacjentek w wieku rozrodczym lub ich partnerów, należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę, ze względu na silne działania embriotoksyczne i/lub teratogenne RBV.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych dla preparatów Viekirax/Exviera.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Viekirax[®] (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) w porównaniu z dostępnymi sposobami postępowania w terapii przeciwwirusowej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax[®] stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax[®] + dazabuwir (Exviera[®]) + rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax[®] + dazabuwir (Exviera[®]) (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax[®] + rybawiryna (terapia 2D+RBV)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Populacja

Analiza podstawowa została wykonana dla populacji uwzględniającej pacjentów z HCV z genotypem 1a, 1b i 4. Dla każdego z genotypów przeprowadzono analizy w zależności od poziomu zwłóknienia wątroby (F0-F1, F2-F3, F4) oraz historii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni i pacjenci wcześniej nieleczeni).

Tabela 54. Subpopulacje pacjentów rozważane w analizie podstawowej

Genotyp	Poziomu zwłóknienia wątroby		
	F0-F1 (łagodne zwłóknienie, mild)	F2-F3 (umiarkowane zwłóknienie, moderate)	F4 (marskość, CC)
Nieleczeni wcześniej (Tx naive)			
GT1a	GT1a, mild, Tx naive	GT1a, moderate, Tx naive	GT1a, CC, Tx naive
GT1b	GT1b, mild, Tx naive	GT1b, moderate, Tx naive	GT1b, CC, Tx naive
GT4	GT4, mild, Tx naive	GT4, moderate, Tx naive	GT4, CC, Tx naive
Leczeni wcześniej (Tx exp)			
GT1a	GT1a, mild, Tx exp	GT1a, moderate, Tx exp	GT1a, CC, Tx exp
GT1b	GT1b, mild, Tx exp	GT1b, moderate, Tx exp	GT1b, CC, Tx exp
GT4	GT4, mild, Tx exp	GT4, moderate, Tx exp	GT4, CC, Tx exp

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV oraz pacjentów po przeszczepie wątroby, dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono zapisów projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” dotyczących ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali.

Porównywane interwencje

W analizie porównano wnioskowaną terapię 3D±RBV (25 mg ombitaswir + 150 mg/100 mg parytaprewir/rytonawir + 500 mg dazabuwir ± RBV) i 2D+RBV (25 mg ombitaswir + 150 mg/100 mg parytaprewir/rytonawir + RBV) z następującymi aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego terapiami:

- interferonem pegylowanym α skojarzonym z rybawiryną (PegIFNα+RBV),
- boceprewirem (BOC) +PegIFNα+RBV,
- telaprewirem (TVR) +PegIFNα+RBV.

Schematy dawkowania i czas leczenia zgodny z zapisami CHPL.**Tabela 55. Porównywane schematy rozważane w analizie podstawowej.**

Populacja docelowa	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	Nieleczeni wcześniej (Tx naive)		Leczeni wcześniej (Tx exp)	
GT1a, bez marskości	3D+RBV	PegIFNα+RBV BOC + PegIFNα+RBV TVR + PegIFNα+RBV	3D+RBV	BOC + PegIFNα+RBV TVR + PegIFNα+RBV
GT1a, z wyrównaną marskością	3D+RBV		3D+RBV	
GT1b, bez marskości	3D	PegIFNα+RBV BOC + PegIFNα+RBV TVR + PegIFNα+RBV	3D	BOC + PegIFNα+RBV TVR + PegIFNα+RBV
GT1b, z wyrównaną marskością	3D+RBV		3D+RBV	
GT4, bez marskości	2D+RBV	PegIFNα+RBV	2D+RBV	PegIFNα+RBV
GT4, z wyrównaną marskością	2D+RBV		2D+RBV	

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu (maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat lub do zgonu pacjenta), argumentując to następująco: „Przewlekłe WZW C jest chorobą rozwijającą się względnie powoli. Zwióknienie i, co za tym idzie, marskość wątroby są stanami nieodwracalnymi (za wyjątkiem przeszczepu wątroby) i pociągają za sobą konsekwencje zdrowotne w postaci zmniejszenia długości i jakości życia pacjentów.” W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości rozważono dodatkowo horyzont czasowy: 30 i 90 lat.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyka i monitorowanie w programie,
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia,
- koszty działań niepożądanych (anemia, nudności, neutropenia, świąd, wysypka)

Ceny leków (PegIFNα, TVR, BOC) ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...), natomiast Cenę terapii 3D oraz 2D uzyskano od wnioskodawcy. [redacted]

Proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka polega na [redacted]

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany przez firmę Medicus Economics - „Cost-effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV”. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym. Długość cyklu Markowa wynosi 1 rok. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia wątroby w pięciostopniowej skali METAVIR (F0-F4): łagodne HCV, obejmujące stadia od F0 do F1, umiarkowane HCV obejmujące stadium od F2 do F3 i wyrównana marskość wątroby (F4). Pacjenci, którzy uzyskali SVR po leczeniu przeciwwirusowym, przechodzą do jednego z trzech stanów „trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)...” z uwzględnieniem aktualnego stadium zwłóknienia wątroby. Pacjenci, którzy nie uzyskali SVR, mogą pozostać w aktualnym stadium zwłóknienia wątroby bądź przejść do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia. Przejścia między stanami zostały zobrazowane na rycinie 1.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem naliczane są wyłącznie w pierwszym roku analizy.

W modelu Markowa wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- niewyrównana marskość wątroby (DC, ang. decompensated cirrhosis),
- rak wątrobowokomórkowy pierwszy rok (HCC, ang. hepatocellular carcinoma),
- rak wątrobowokomórkowy kolejne lata (HCC, ang. hepatocellular carcinoma),
- przeszczep wątroby pierwszy rok (LT, ang. liver transplant),
- przeszczep wątroby kolejne lata (LT, ang. liver transplant),
- łagodne zwłóknieniem wątroby/ F0-F1 (mild) przewlekłe HCV,
- umiarkowane zwłóknieniem wątroby/ F2-F3 (moderate) przewlekłe HCV,
- wyrównana marskość wątroby/ F4 (CC),
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z łagodnym zwłóknieniem wątroby/ F0-F1,
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby/ F2-F3,
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby/ F4,
- zgon,
- zgon (LD – liver death).

W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

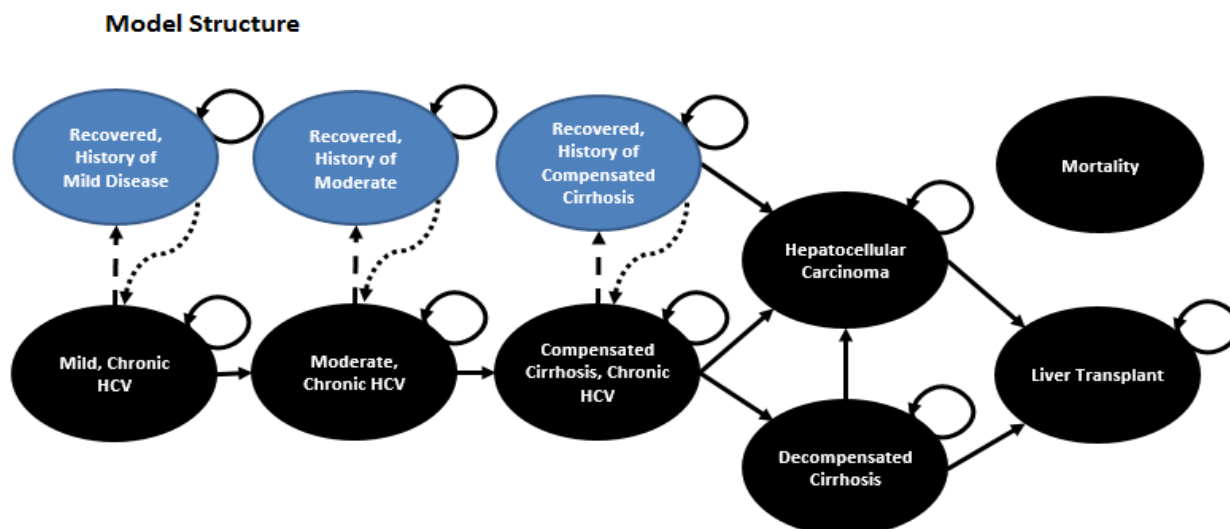
„Założono dodatkowo, że naturalna historia choroby dla genotypów 1 i 4 jest identyczna.”

„Dla pacjentów z osiągniętym SVR możliwe jest wystąpienie reinfekcji. Pacjenci tacy wracają do stanu odpowiedniego stanu w zależności od poziomu zwłóknienia wątroby. Prawdopodobieństwo reinfekcji oszacowano na poziomie 1% na rok, na podstawie opinii eksperta.”

„Ryzyko zgonu związanego z wątrobą występuje wyłącznie w stanach DC, HCC oraz LT, zgon z powodu innych przyczyn może wystąpić w dowolnym stanie. (...), dla pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą założono prawdopodobieństwo zgonu takie samo, jak w przypadku populacji ogólnej (...).”

„Założono, że pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, którzy uzyskali SVR, mają podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w porównaniu do osób zdrowych. W modelu powyższe przejście określono jako „Recovered, no HCV, History of Severe Fibrosis (CC) to HCC”.

Rycina poniżej przedstawia schemat zasadniczej części modelu.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności terapii w genotypie 1a i 1b: wprost z badań klinicznych (scenariusz 1);
- długości trwania terapii: czas trwania terapii zgodny z programem lekowym (scenariusz 2);
- użyteczności stanów zdrowia: na podstawie Wright 2006 (scenariusz 0), na podstawie Chong 2003 (scenariusz 3);
- użyteczności związanej z terapią: brak zmiany użyteczności w trakcie leczenia (scenariusz 4),
- kosztów stanów zdrowia: wartości minimalne (scenariusz 5a), wartości maksymalne (scenariusz 5b),
- naturalny przebieg choroby: wartości minimalne w oryginalnym modelu (scenariusz 6a), wartości maksymalne w oryginalnym modelu (scenariusz 6b);
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 7a), 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 7b), 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 7c);
- horyzont analizy: (scenariusz 8a - 30 letni horyzont analizy i scenariusz 8b – 90 letni horyzont analizy);
- koszt telaprewiru na podstawie komunikatu DGL NFZ za okres od stycznia do października 2014 roku.

Wnioskodawca przedstawił informację, że pierwotny model został poddany walidacji, która polegała na:

- walidacji zewnętrznej (nie zidentyfikowano badań długookresowych dotyczących zastosowania terapii 2D/3D, których wyniki można porównać z wynikami modelu),
- walidacji wewnętrznej (sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych)
- walidacji konwergencji (nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych, w których oceniono terapię 3D/2D w leczeniu pacjentów z przewlekłym HCV).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 56. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość			Źródło
Charakterystyka początkowa polskich pacjentów				
Płeć (odsetek mężczyzn wśród pacjentów wcześniej nieleczonych)	56,4% M			badanie dziennikowe (Badanie dziennikowe przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C dostarczone przez Zamawiającego), Kaczor 2012 (Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype in Poland - Real-life data)
Płeć (odsetek mężczyzn wśród pacjentów wcześniej leczonych)	63,6% M			
średni wiek pacjentów wcześniej nieleczonych (lata)	46			badania dziennikowe oraz z badań Juszczyk 2005 i Kaczor 2012
średni wiek pacjentów wcześniej leczonych (lata)	50			
Stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera	F0-F1	F2-F3	F4	badania dziennikowe oraz z badań Juszczyk 2005 i Kaczor 2012
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	37,6%	51,7%	10,7%	
Pacjenci nieleczeni	28,7%	54,2%	17,1%	
Czas leczenia				
Wcześniej nieleczeni i nieleczeni GT1a bez CC, GT1b bez CC, GT1b z CC, GT4 bez CC GT1a z CC, GT4 z CC	3D±RBV – od 11,83 do 12 tyg 3D±RBV – 23,37 tyg			(oryginalny model), Malachite I, Pearl IV, Turquoise II, Pearl III,
Wcześniej nieleczeni – GT1 Wcześniej leczeni – GT1	TVR – 10,43 tyg INF+RBV – 28,33 tyg TVR – 9,74 tyg INF+RBV – 38,98 tyg			(oryginalny model) Shapphire II, Malachite II, Turquoise II, Pearl II, Pearl I

Parametr	Wartość	Źródło
Pacjenci bez marskości wątroby Wcześniej nieleczeni – GT1 Wcześniej leczeni – GT1	BOC – 22 tyg INF+RBV – 27,9 tyg BOC – 26,1 tyg INF+RBV – 38,5 tyg	BIA dla Boceprewiru z 2012
Pacjenci z marskością wątroby Wcześniej nieleczeni – GT1 Wcześniej leczeni – GT1	BOC – 31 tyg INF+RBV – 35 tyg BOC – 38,2 tyg INF+RBV – 42,2 tyg	BIA dla Boceprewiru z 2012
Wcześniej nieleczeni – GT1 Wcześniej leczeni – GT1	INF+RBV – 44,2 tyg INF+RBV – 43,95 tyg	Kaczor 2012 - Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype in Poland - Real-life data.
Wcześniej nieleczeni – GT4 Wcześniej leczeni – GT4	INF+RBV – 47,36 tyg INF+RBV – 43,13 tyg	Kamal 2011, Benhamou 2013, Scotto 2008
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej		
HCV z łagodnym zwłóknieniem wątroby (F0-F1) → HCV z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby (F2-F3)	0,025	Wright 2006, Shepherd 2007
HCV (F2-F3) → HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC)	0,037	Wright 2006, Shepherd 2007
HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC) → niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,039	Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007
HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,014	Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007
niewyrównana marskość wątroby (DC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,014	Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007
niewyrównana marskość wątroby (DC) → przeszczepienie wątroby (LT)	0,047	Poltransplant, Fisiak 2015
rak wątrobowokomórkowy (HCC) → przeszczepienie wątroby (LT)	0,01	Poltransplant, Fisiak 2015
SVR z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,012	Cardoso 2010
Reinfekcja u pacjentów z SVR	0,01	Opinia eksperta (oryginalny model)
Roczna śmiertelność		
rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (LD)	0,43	Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007
niewyrównana marskość wątroby (DC) → zgon (LD)	0,13	Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007
przeszczepienie wątroby (LT) → zgon (LD)	pierwszy rok: 0,15 kolejne lata: 0,057	Hartwell 2011 Shepherd 2007
Użyteczność stanów zdrowia		
Spadek użyteczności związany z terapią TVR+IFN+RBV Nieleczeni G1, G1a, G1b (F1-F4) Leczeni G1, G1a, G1b (F1-F4)	-0,0669 -0,1422	<i>oryginalny model</i>
Spadek użyteczności związany z terapią BOC+IFN+RBV Nieleczeni G1, G1a, G1b (F1-F4) Leczeni G1, G1a, G1b (F1-F4)	-0,0782 -0,0999	<i>oryginalny model</i>
Spadek użyteczności związany z terapią IFN+RBV Nieleczeni G1, G1a, G1b (F1-F4) Leczeni G1, G1a, G1b (F1-F4)	-0,1006 -0,1163	<i>oryginalny model</i>
Spadek/ wzrost użyteczności związany z terapią 2D/3D±RBV Nieleczeni G1a (F0-F1), G1a (F2-F3), G1a (F4), G1b (F0-F1), G1b (F2-F3), G1b (F4),		<i>oryginalny model</i>
Spadek/ wzrost użyteczności związany z terapią 2D/3D±RBV Leczeni G1a (F0-F1), G1a (F2-F3), G1a (F4), G1b (F0-F1), G1b (F2-F3), G1b (F4),		<i>oryginalny model</i>
HCV z łagodnym zwłóknieniem	0,77	Wright 2006

Parametr	Wartość	Źródło
wątroby (F0-F1)		
HCV z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby (F2-F3)	0,66	Wright 2006
HCV z wyrównaną marskością wątroby (CC/F4)	0,55	Wright 2006
SVR z łagodnym zwłóknieniem wątroby (F0-F1)	0,82	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. Wright 2006)
SVR z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby (F2-F3)	0,72	
SVR z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC)	0,60	
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,45	Wright 2006
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45	Wright 2006
Przeszczep wątroby (pierwszy rok)	0,67	Wright 2006
Stan po przeszczepieniu wątroby	0,67	Wright 2006
Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł)		
Dzienny koszt Viekirax (z RSS)		Wnioskodawca
Dzienny koszt Exviera (z RSS)		Wnioskodawca
Koszt terapii 3D (z RSS)		Wnioskodawca
Koszt terapii 2D (z RSS)		Wnioskodawca
Dzienny koszt telaprewiru	1 475,82	Obwieszczenie MZ
Dzienny koszt telaprewiru z RSS	1220,39	Komunikat DGL
Dzienny koszt boceprewiru	503,76	Obwieszczenie MZ
Dzienny koszt boceprewiru z RSS		AWA Victrelis (Nr: AOTM-OT-4351-35/2014)
PegINFa2a	850,50	Obwieszczenie MZ
PegINFa2b	623,70	Obwieszczenie MZ
Dzienny uśredniony koszt PegINFa2a i PegINFa2b	113,26	Komun kat DGL (styczeń-wrzesień 2014)
Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym	3 588,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 2/2015DGL
Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii bezinterferonowej Terapia 12 tygodniowa Terapia 24 tygodniowa	1205 1275	Zarządzenie Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)		
HCV z łagodnym zwłóknieniem wątroby (F0-F1)	NFZ+P: 2 413 zł; NFZ 1 720 zł	Kaczor 2012 Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health care professionals survey oraz analizy ekonomicznej dla TVR z 2012 koszty zaktualizowane na 2014 r.
HCV z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby (F2-F3)	NFZ+P: 3 134 zł; NFZ 2 272 zł	
HCV z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC)	NFZ+P: 5 054 zł; NFZ 3 268 zł	
Łagodne WZW C (SVR)	NFZ+P: 462,09 zł; NFZ 385,91 zł	
Umiarkowane WZW C (SVR)	NFZ+P: 875,94 zł; NFZ 502,25 zł	
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	NFZ+P: 2 208,46 zł; NFZ 1 787,28 zł	
Niewyrównana marskość wątroby	NFZ+P: 16 265,29 zł; NFZ 11 791,92 zł	
Rak wątrobowokomórkowy	NFZ+P: 42 609,35 zł; NFZ 41 045,20 zł	
Przeszczep wątroby (1 rok)	NFZ+P: 254 045 zł; NFZ 251 742 zł	
Przeszczep wątroby (2 rok)	NFZ+P: 20 210 zł; NFZ 19 182 zł	

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji zaimplementowano na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy.
2. W ramach analizy klinicznej nie udało się zróżnicować efektywności komparatorów pomiędzy rozważanymi w analizie ekonomicznej podgrupami pacjentów (za wyjątkiem populacji wcześniej nieleczonych z GT1a i CC). Z tego względu zaimplementowane do analizy ekonomicznej dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji mogą być zawyżone bądź zaniżone względem

- faktycznej efektywności w poszczególnych populacjach. Dodatkowo na potrzeby analizy ekonomicznej odsetek pacjentów z SVR w poszczególnych podgrupach wyznaczono na podstawie współczynników OR oraz wartości SVR dla interwencji bazowej w danej podgrupie.
3. Do obliczeń przyjęto efektywność z terapii o odpowiedniej długości terapii do odpowiednich populacji (zgodnie z ChPL, np. 48 tyg. BOC dla osób z CC), chociaż nie zawsze badania włączone do porównania pośredniego były przeprowadzone na odpowiednich populacjach.
 4. W analizie uwzględniono występowanie ciężkich działań niepożądanych. Odpowiednie dane zostały zaimplementowane na podstawie wyników analizy klinicznej, przy czym dostępne dane dotyczyły występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem. Z tego względu dokonano odpowiednich przeliczeń, co mogło prowadzić do zawyżenia bądź zaniżenia częstości występowania tych zdarzeń dla poszczególnych interwencji.
 5. W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu. Model ten wiąże się z następującymi ograniczeniami technicznymi:
porównanie uwzględniające wyłącznie jedną linię leczenia,
brak możliwości uzyskania wyników średnich niezależnych od historii leczenia,
uwzględnienie maksymalnie 5 działań niepożądanych leków,
 6. Prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia (za wyjątkiem przejścia do stanu „przeszczep wątroby”) przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem i nie dokonywano osobnego przeszukania w celu zidentyfikowania alternatywnych wartości dla tych parametrów. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż w oryginalnym modelu odpowiednie wartości przyjęto na podstawie wiarygodnych zagranicznych raportów HTA. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu HCV stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
 7. Czas trwania terapii poszczególnymi interwencjami określono głównie na podstawie wyników badań RCT. Jedynie dla pacjentów z genotypem 1 leczonych za pomocą schematu PegIFN+RBV odnaleziono polskie dane dotyczące czasu trwania terapii.
 8. Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z prowadzoną terapią przyjęto na podstawie oryginalnego modelu, gdzie źródłem danych były badania RCT.
 9. Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia określono na podstawie odnalezionych innych analiz ekonomicznych oraz badania Kaczor 2012. Odpowiednie wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem w celu uwzględnienia możliwego wzrostu kosztów leczenia na przestrzeni lat. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Należy też wziąć pod uwagę, że odnalezione dane dotyczyły poważnych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4), natomiast w niniejszej analizie uwzględniono ciężkie działania niepożądane.
 10. Koszty związane z diagnostyką, monitorowaniem i kwalifikacją do terapii bezinterferonowej (2D/3D±RBV) przyjęto na podstawie wyceny procedur z katalogu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W rzeczywistości koszty te w przypadku utworzenia nowego programu lekowego będą wycenione w ramach nowej procedury.
 11. **W analizie koszty leków refundowanych przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Nie uwzględniono ewentualnych rabatów lub umów podziału ryzyka zawartych pomiędzy producentami tych leków a Ministerstwem Zdrowia. Dodatkowo w analizie przyjęto zerowy koszt rybawiryny.**
 12. Wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem są naliczane wyłącznie w pierwszym roku analizy. W warunkach polskich okres ten może wydłużyć się nawet do 1,5 roku dla terapii interferonowej trwającej 48 tygodni i oceny SVR 24 po zakończeniu terapii, jednak w związku z brakiem ingerencji w strukturę obliczeń oryginalnego modelu, przyjęto spójne i konserwatywne założenie o naliczaniu wszystkich efektów i kosztów terapii w pierwszym roku”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie z PegIFN α +RBV; BOC + PegIFN α +RBV; TVR + PegIFN α +RBV w zależności od analizowanej populacji.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja pacjentów uwzględniona w modelu to pacjenci wcześniej leczeni/ nieleczeni z: GT1a, bez marskości/ z wyrównaną marskością; GT1b, bez marskości/ z wyrównaną marskością; GT4, bez marskości/ z wyrównaną marskością;
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV oraz pacjentów po przeszczepie wątroby. Uzasadnienie wnioskodawcy: „Jako że taka subpopulacja stanowi niewielką część populacji docelowej, w analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dotyczących opłacalności interwencji w tych grupach pacjentów. Wg najnowszych danych o zapadalności WZW C w Polsce, osoby nowo zdiagnozowane z jednoczesną koinfekcją WZW B lub HIV stanowią niespełna 1,5% spośród wszystkich zdiagnozowanych z WZW C. Natomiast liczbę osób otrzymujących przeszczep wątroby związany z HCV wyznaczono na 82 w 2013 roku co stanowi, zakładając że wszyscy ci ludzie potrzebują leczenia, około 2,5% wszystkich leczonych w 2013 roku.” Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uzgodniono zapisów projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B.18.2)” dotyczących ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Nie uwzględniono odmiennego schematu dawkowania dla terapii Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z rybawiryną wynoszącego 24 tygodnie w populacji pacjentów po przeszczepie wątroby.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wydaje się uzasadnione uwzględnienie jako komparatora PegIFN α +RBV w populacji pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie z GT1 Dodatkowe uwagi – patrz - Rozdział 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w	TAK	Dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej. Ograniczenia przedstawione dla analizy klinicznej stanowią też ograniczenia dla

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		<p>analizy ekonomicznej (Rozdział 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy).</p> <p>Zgodnie z danymi przedstawionymi przez [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] pacjenci z genotypem 1b stanowią najliczniejszą grupę spośród wszystkich osób z populacji docelowej (genotyp 1 stanowi 79% wszystkich zakażeń wirusem HCV w Polsce, natomiast genotyp 1b stanowi 98% wśród pacjentów z genotypem 1).</p> <p><u>Należy podkreślić że:</u></p> <p>Wyniki badań MALACHITE I i MALACHITE II pozwalające na bezpośrednie porównanie schematu 3D±RBV z trójlekową terapią z TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV nie zostały opublikowane (brak pełnotekstowych publikacji).</p> <p>Ze względu na brak badań RCT w populacji pacjentów z genotypem 1 porównujących terapię 3D±RBV z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFNα+RBV) wykorzystano wyniki porównania pośredniego.</p> <p>W przypadku populacji pacjentów z genotypem 4 ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników z poszczególnych badań.</p>
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasu (maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat lub do zgonu pacjenta)</p> <p>Horyzont dożywny (maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat lub do zgonu pacjenta) został przyjęty w analizie ekonomicznej dla sofosbuviru, złożonej w NICE (ERG 2014 - Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C)</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	<p>W fazie leczenia przeciwwirusowego w celu uwzględnienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych schematów obniżono/ zwiększono użyteczność bazową (Tabela 58. „Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy”).</p> <p>Wartości spadku użyteczności podczas leczenia przeciwwirusowego (TVR+IFN+RBV, BOC+IFN+RBV, IFN+RBV) porzyjętych w modelu ekonomicznym nie udało się zweryfikować w opublikowanych pełnotekstowych badaniach.</p> <p>Użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Wright 2006</p> <p>W raporcie ERG 2014 - Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C – dla przeszczepu wątroby</p>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		przyjęto użyteczność na poziomie 0,45 natomiast w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto użyteczność na poziomie 0,67 identycznie jak dla stanu po transplantacji wątroby.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Ogólna struktura modelu jest zbliżona do struktury modeli ekonomicznych dla preparatu telaprewir/ sofosbuwiru/ symeprewir/ boceprewir przekazywanych do NICE (m.in. NICE 2014 - Simeprevir for treating genotype 1 or 4 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C; ERG 2014 - Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C).

Wyjątkiem jest nieuwzględnienie w większości modeli (telaprevir, boceprevir, simeprevir, sofosbuvir) możliwości wystąpienia reinfekcji u pacjentów z SVR oraz możliwość przejścia ze stanu „SVR u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby” do stanu „rak wątrobowokomórkowy” (boceprevir, sofosbuvir, simeprevir).

Należy jednak podkreślić, że sugestie ERG jednoznacznie wskazują na potrzebę uwzględnienia powyższych założeń, w celu dostosowania modelu do naturalnego przebiegu choroby.

Uwagi:

W modelu ekonomicznym preparatu Viekirax przyjęto założenie, że naturalna historia choroby dla genotypów 1 i 4 jest identyczna, nie analizowano możliwości istnienia odrębnych prawdopodobieństw w zależności od genotypu HCV. Założenie o odrębnych prawdopodobieństwach przejść ze stanu „non-cirrhotic” do stanu „compensated cirrhosis” w zależności od genotypu HCV przyjęto w analizie ERG 2014 – „Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C”.

Ograniczenia:

- W modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu „trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby/ F4” do stanu „niewyrównana marskość wątroby (DC, ang. decompensated cirrhosis)”
- Nie uwzględniono odmiennego schematu dawkowania dla terapii Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z rybawiryną wynoszącego 24 tygodnie w populacji pacjentów po przeszczepie wątroby.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 59. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)				Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)				CC (F4)			
	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	192 947 ()	58 280	145 945	118 133	196 777 ()	68 957	152 435	125 703	402 470 ()	108 099	190 105	201 912
QALY	14,74	13,92	14,40	14,27	12,79	11,56	12,29	12,10	9,09	7,38	8,16	7,91
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	193 340 ()	57 137	144 818	117 720	196 931 ()	67 076	150 581	125 023	223 665 ()	96 372	179 345	191 350
QALY	14,78	13,99	14,47	14,30	12,84	11,69	12,41	12,15	9,25	8,10	8,81	8,55
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	179 703 ()	59 483	-	-	183 786 ()	69 401	-	-	373 603 ()	98 694	-	-
QALY	14,72	14,00	-	-	12,76	11,69	-	-	9,10	8,10	-	-

*genotyp 4 - 2D+RBV

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1, 4 ze stanem zwłóknienia wątroby F0-F4).

Tabela 60. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacja pacjentów leczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)				Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)				CC (F4)			
	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	191 640 ()	64 667	152 489	145 947	194 791 ()	79 920	161 715	156 856	397 411 ()	110 138	191 333	229 308
QALY	13,63	12,32	12,90	12,77	11,88	9,90	10,81	10,59	8,64	6,64	7,51	7,47
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	192 620 ()	64 667	152 489	145 947	195 662 ()	79 920	161 715	156 856	221 234 ()	110 138	191 333	229 308
QALY	13,67	12,32	12,90	12,77	11,90	9,90	10,81	10,59	8,65	6,64	7,51	7,47
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	177 884 ()	64 883	-	-	180 912 ()	80 756	-	-	369 782 ()	110 550	-	-
QALY	13,66	12,26	-	-	11,91	9,81	-	-	8,58	6,58	-	-

*genotyp 4 - 2D+RBV

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFNα + RBV/ BOC + PegIFNα + RBV/ PegIFNα + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach z wyjątkiem porównania do BOC + PegIFNα + RBV w populacji pacjentów z genotypem 1b z stanem zwłóknienia wątroby F4/CC gdzie terapia 3D+/-RBV uzyskuje większy efekt i generuje mniejsze koszty.

Tabela 61. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)				Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)				CC (F4)			
	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	195 481 ()	65 259	150 219	123 096	203 559 ()	80 396	161 040	135 030	411 011 ()	126 660	204 068	217 353
QALY	14,74	13,92	14,40	14,27	12,79	11,56	12,29	12,10	9,09	7,38	8,16	7,91
Wyniki z perspektywy NFZ+ pacjent - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	195 719 ()	63 638	148 621	122 510	203 551 ()	78 015	158 692	134 169	231 210 ()	110 487	189 229	202 786
QALY	14,78	13,99	14,47	14,30	12,84	11,69	12,41	12,15	9,25	8,10	8,81	8,55
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej												
Koszty całkowite	182 401 ()	65 965	-	-	190 739 ()	80 320	-	-	382 070 ()	112 782	-	-
QALY	14,72	14,00	-	-	12,76	11,69	-	-	9,10	8,10	-	-

*genotyp 4 - 2D+RBV

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFNα + RBV/ BOC + PegIFNα + RBV/ PegIFNα + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach (pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1, 4 ze stanem zwłóknienia wątroby F0-F4).

Tabela 62. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów leczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)				Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)				CC (F4)			
	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV	3D+RBV*	IFN+RBV	TVR+IFN+R BV	BOC+IFN+R BV
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1a – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	193 739 ()	74 569	158 521	153 053	200 853 ()	94 233	171 935	168 211	404 522 ()	130 165	205 318	243 850
QALY	13,63	12,32	12,90	12,77	11,88	9,90	10,81	10,59	8,64	6,64	7,51	7,47
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1b – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	194 648 ()	74 569	158 521	153 053	201 649 ()	94 233	171 935	168 211	228 345 ()	130 165	205 318	243 850
QALY	13,67	12,32	12,90	12,77	11,90	9,90	10,81	10,59	8,65	6,64	7,51	7,47
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 – leczeni wcześniej												
Koszty całkowite	179 902 ()	75 182	-	-	186 889 ()	95 489	-	-	377 292 ()	131 013	-	-
QALY	13,66	12,26	-	-	11,91	9,81	-	-	8,58	6,58	-	-

*genotyp 4 - 2D+RBV

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty we wszystkich analizowanych populacjach z wyjątkiem porównania do BOC + PegIFN α + RBV w populacji pacjentów z genotypem 1b ze stanem zwłóknienia wątroby F4/CC gdzie terapia 3D+/-RBV uzyskuje większy efekt i generuje mniejsze koszty.

Tabela 63. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty	134 667 ()	47 002 ()	74 814 ()	127 819 ()	44 342 ()	71 073 ()	294 371 ()	212 365 ()	200 558 ()
Inkrementalne QALY	0,83	0,35	0,47	1,23	0,50	0,69	1,71	0,93	1,18
ICUR	162 508 ()	135 581 ()	157 972 ()	103 817 ()	88 202 ()	102 527 ()	172 195 ()	227 448 ()	169 269 ()
Prawdopodob. opłacalności	19,6% ()	37,6% ()	34,8% ()	54,8% ()	51,8% ()	52% ()	16,8% ()	15,4% ()	25,6% ()
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty	136 203 ()	48 522 ()	75 620 ()	129 855 ()	46 350 ()	71 908 ()	127 293 ()	44 320 ()	32 315 ()
Inkrementalne QALY	0,78	0,30	0,48	1,16	0,43	0,70	1,15	0,43	0,70
ICUR	174 318 ()	161 494 ()	158 646 ()	112 054 ()	107 264 ()	102 875 ()	110 790 ()	102 543 ()	46 471 ()
Prawdopodob. opłacalności	15,8% ()	27,4% ()	29,2% ()	41,2% ()	44,2% ()	49,2% ()	41,4% ()	47,8% ()	72,2% ()
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty	120 220 ()	-	-	114 385 ()	-	-	274 909 ()	-	-
Inkrementalne QALY	0,73	-	-	1,07	-	-	1,00	-	-
ICUR	165 367 ()	-	-	106 561 ()	-	-	275 794 ()	-	-
Prawdopodob. opłacalności	0,0% ()	-	-	62,4% ()	-	-	0,0% ()	-	-

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii 3D/2D+/-RBV:

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 162 508 () PLN/QALY, 103 817 () PLN/QALY oraz 172 195 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 135 581 () PLN/QALY, 88 202 () PLN/QALY oraz 227 448 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 157 972 () PLN/QALY, 102 527 () PLN/QALY oraz 169 269 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 174 318 () PLN/QALY, 112 054 () PLN/QALY oraz 110 790 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 161 494 () PLN/QALY, 107 264 () PLN/QALY oraz 102 543 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 158 646 () PLN/QALY, 102 875 () PLN/QALY oraz 46 471 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 4 w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 165 367 () PLN/QALY, 106 561 () PLN/QALY oraz 275 794 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

Tabela 64. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów leczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	126 973 ()	39 152 ()	45 693 ()	114 871 ()	33 076 ()	37 936 ()	287 273 ()	206 078 ()	168 103 ()
Inkrementalne QALY	1,32	0,74	0,86	1,97	1,07	1,29	1,99	1,13	1,17
ICUR	96 518 ()	53 219 ()	52 975 ()	58 297 ()	30 963 ()	29 519 ()	144 024 ()	182 766 ()	143 793 ()
Prawdopodob. opłacalności	95,8% ()	99,8% ()	99,6% ()	100% ()	100% ()	100% ()	29,6% ()	10,6% ()	30% ()
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	127 953 ()	40 132 ()	46 673 ()	115 742 ()	33 947 ()	38 807 ()	111 096 ()	29 901 ()	-8 074 ()
Inkrementalne QALY	1,35	0,77	0,90	1,99	1,09	1,31	2,01	1,14	1,19
ICUR	94 856 ()	52 183 ()	52 095 ()	58 037 ()	31 084 ()	29 647 ()	55 253 ()	26 146 ()	()
Prawdopodob. opłacalności	95,8% ()	99,2% ()	99,2% ()	99,6% ()	99,4% ()	99,4% ()	88,8% ()	92,4% ()	97,6% ()
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	113 001 ()	-	-	100 156 ()	-	-	259 232 ()	-	-
Inkrementalne QALY	1,40	-	-	2,10	-	-	2,00	-	-
ICUR	80 604 ()	-	-	47 666 ()	-	-	129 599 ()	-	-
Prawdopodob. opłacalności	99,4% ()	-	-	100% ()	-	-	46,4% ()	-	-

W analizie kosztów-żyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii 3D/2D+/-RBV:

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 96 518 () PLN/QALY, 58 297 () PLN/QALY oraz 144 024 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 53 219 () PLN/QALY, 30 963 () PLN/QALY oraz 182 766 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 52 975 () PLN/QALY, 29 519 () PLN/QALY oraz 143 793 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 94 856 () PLN/QALY, 58 037 () PLN/QALY oraz 55 253 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 52 183 () PLN/QALY, 31 084 () PLN/QALY oraz 26 146 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 52 095 () PLN/QALY, 29 647 () PLN/QALY oraz jest () odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 4 w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 80 604 () PLN/QALY, 47 666 () PLN/QALY oraz 129 599 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

Tabela 65. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	130 222 ()	45 262 ()	72 385 ()	123 162 ()	42 519 ()	68 529 ()	284 351 ()	206 943 ()	193 658 ()
Inkrementalne QALY	0,83	0,35	0,47	1,23	0,50	0,69	1,71	0,93	1,18
ICUR	157 144 ()	130 562 ()	152 843 ()	100 035 ()	84 577 ()	98 856 ()	166 334 ()	221 641 ()	163 446 ()
Prawdopodob. opłacalności	25,2% ()	38,4% ()	37,2% ()	53,4% ()	52,8% ()	51,4% ()	18% ()	17% ()	28,6% ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	132 081 ()	47 099 ()	73 209 ()	125 536 ()	44 860 ()	69 382 ()	120 722 ()	41 980 ()	28 424 ()
Inkrementalne QALY	0,78	0,30	0,48	1,16	0,43	0,70	1,15	0,43	0,70
ICUR	169 043 ()	156 755 ()	153 588 ()	108 328 ()	103 814 ()	99 262 ()	105 071 ()	97 131 ()	40 874 ()
Prawdopodob. opłacalności	17,8% ()	27,6% ()	32,8% ()	46,4% ()	47,4% ()	49% ()	49,8% ()	51,2% ()	74,6% ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	116 436 ()	-	-	110 419 ()	-	-	269 288 ()	-	-
Inkrementalne QALY	0,73	-	-	1,07	-	-	1,00	-	-
ICUR	160 161 ()	-	-	102 867 ()	-	-	270 154 ()	-	-
Prawdopodob. opłacalności	0,4% ()	-	-	68,6% ()	-	-	0,0% ()	-	-

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii 3D/2D+/-RBV:

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFNα + RBV wynosi 157 144 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFNα + RBV wynosi 130 562 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFNα + RBV wynosi 152 843 () PLN/QALY, () PLN/QALY oraz () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 169 043 () PLN/QALY, 108 328 () PLN/QALY oraz 105 071 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 156 755 () PLN/QALY, 103 814 () PLN/QALY oraz 97 131 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 153 588 () PLN/QALY, 99 262 () PLN/QALY oraz 40 874 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 4 w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 160 161 () PLN/QALY, 102 867 () PLN/QALY oraz 270 154 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby.

Tabela 66. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania 3D+RBV/2D+RBV z IFN+RBV, TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów leczonych wcześniej. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1a – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	119 169 ()	35 218 ()	40 686 ()	106 620 ()	28 918 ()	32 642 ()	274 357 ()	199 204 ()	160 673 ()
Inkrementalne QALY	1,32	0,74	0,86	1,97	1,07	1,29	1,99	1,13	1,17
ICUR	90 586 ()	47 872 ()	47 170 ()	54 110 ()	27 070 ()	25 400 ()	137 548 ()	176 670 ()	137 437 ()
Prawdopodob. opłacalności	97,6% ()	100% ()	99,8% ()	100% ()	100% ()	100% ()	39,6% ()	16,4% ()	37,2% ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 1b – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	120 079 ()	36 127 ()	41 595 ()	107 416 ()	29 714 ()	33 438 ()	98 180 ()	23 027 ()	-15 504 ()
Inkrementalne QALY	1,35	0,77	0,90	1,99	1,09	1,31	2,01	1,14	1,19
ICUR	89 018 ()	46 976 ()	46 427 ()	53 862 ()	27 208 ()	25 546 ()	48 829 ()	20 136 ()	()
Prawdopodob. opłacalności	98,4% ()	99,4% ()	99,2% ()	99,6% ()	99,4% ()	99,4% ()	92,2% ()	97,4% ()	99,2% ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 – leczeni wcześniej - Bez RSS (z RSS)									
Inkrementalne koszty	104 720 ()	-	-	91 401 ()	-	-	246 279 ()	-	-
Inkrementalne QALY	1,40	-	-	2,10	-	-	2,00	-	-
ICUR	74 698 ()	-	-	43 499 ()	-	-	123 123 ()	-	-
Prawdopodob. opłacalności	100% ()	-	-	100% ()	-	-	50,6% ()	-	-

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii 3D/2D+/-RBV:

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 1a w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 90 586 () PLN/QALY, 54 110 () PLN/QALY oraz 137 548 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 47 872 () PLN/QALY, 27 070 () PLN/QALY oraz 176 670 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 47 170 () PLN/QALY, 25 400 () PLN/QALY oraz 137 437 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 1b w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 89 018 () PLN/QALY, 53 862 () PLN/QALY oraz 48 829 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- TVR + PegIFN α + RBV wynosi 46 976 () PLN/QALY, 27 208 () PLN/QALY oraz 20 136 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;
- BOC + PegIFN α + RBV wynosi 46 427 () PLN/QALY, 25 546 () PLN/QALY oraz jest () odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby;

w populacji pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 4 w porównaniu z (wynik uwzględniający RSS):

- PegIFN α + RBV wynosi 74 698 () PLN/QALY, 43 499 () PLN/QALY oraz 123 123 () PLN/QALY odpowiednio w z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z wyrównaną marskością wątroby.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Exviera (56 tabl. powl. a 250 mg dazabuwir) EAN: 8054083006499 przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN/opakowanie, Cena zbytu netto dla preparatu Viekirax (56 tabl. powl. a 12,5 mg ombitaswir/75 mg parytaprewir/50 mg rytonawir) EAN: 8054083006888 przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN/opakowanie. Łączny koszt opakowania preparatu Exviera i Viekirax wynosi [redacted] PLN/opakowania. Ceny preparatów Viekirax i Exviera zostały ustalone tak, aby koszt 12 tygodniowej terapii 2D (preparatem Viekirax®) stanowił [redacted] kosztów terapii 3D (Viekirax® + Exviera®).

Tabela 67. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Exviera/Viekirax przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, natomiast w nawiasach przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ+pacjent.

Genotyp HCV	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Nieleczeni wcześniej									
Genotyp 1a	43 556 (44 870)	52 435 (52 949)	48 699 (49 417)	59 813 (61 190)	58 739 (59 278)	57 570 (58 323)	40 500 (42 012)	38 875 (39 693)	45 189 (46 231)
Genotyp 1b	41 481 (42 695)	50 367 (50 786)	48 592 (49 302)	56 642 (57 914)	55 642 (56 081)	57 513 (58 256)	57 072 (59 022)	56 260 (56 955)	69 164 (70 319)
Genotyp 4	39 964 (41 077)	-	-	53 856 (55 022)	-	-	26 248 (27 097)	-	-
Leczeni wcześniej									
Genotyp 1a	63 048 (65 357)	68 515 (69 679)	71 068 (72 549)	89 793 (92 234)	82 077 (83 307)	88 310 (89 876)	46 716 (48 665)	43 322 (44 360)	49 803 (50 924)
Genotyp 1b	63 877 (66 192)	69 310 (70 487)	71 847 (73 339)	90 150 (92 598)	82 483 (83 727)	88 677 (90 255)	92 462 (96 295)	85 788 (87 828)	98 532 (100 737)
Genotyp 4	65 809 (68 243)	-	-	94 165 (96 738)	-	-	46 724 (48 679)	-	-

Tabela 67. przedstawia cenę progową łącznie dla produktu Exviera i Viekirax w przypadku terapii dla subpopulacji z genotypem 1 i cenę progową produktu Viekirax dla subpopulacji z genotypem 4. W celu obliczenia ceny progowej produktu Viekirax należy pomnożyć wartości z Tabeli 67 dla subpopulacji z genotypem 1 przez [redacted]

Cena progowa produktu leczniczego Exviera i Viekirax liczona w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny w następujących subpopulacjach: pacjenci nieleczeni wcześniej z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby z genotypem (G1b, G1a, G4), pacjenci nieleczeni wcześniej z wyrównaną marskością wątroby z genotypem (G1b), pacjenci leczeni wcześniej z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby z genotypem (G1b, G1a, G4), pacjenci leczeni wcześniej z wyrównaną marskością wątroby z genotypem (G1b), pacjenci leczeni wcześniej z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby z genotypem (G1b, G1a, G4) w pozostałych subpopulacjach cena progowa produktu leczniczego Exviera i Viekirax jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

Uwaga AOTM: W modelu ekonomicznym błędnie obliczono cenę progową dla produktu Viekirax i Exviera, cena dla produktu Viekirax liczona jest jako iloczyn [redacted] i ceny łącznej produktu leczniczego Exviera i Viekirax („Threshold price (total therapy)”).

Tabela 68. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Exviera/Viekirax liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...). Wyniki przedstawiono bez RSS, natomiast w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Perspektywa	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (F4/CC)					
	Nieleczeni wcześniej			Leczeni wcześniej		
	Genotyp 1a	Genotyp 1b	Genotyp 4	Genotyp 1a	Genotyp 1b	Genotyp 4
NFZ	■	■	■	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■	■	■	■
Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)						
NFZ	■	■	■	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■	■	■	■
Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)						
NFZ	■	■	■	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■	■	■	■

W Tabeli 68. przedstawiono cenę progową preparatu Exviera i Viekirax, przy której współczynnik CUR dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla komparatorów.

Tabela 68. przedstawia cenę progową łącznie dla produktu Exviera i Viekirax w przypadku terapii dla subpopulacji z genotypem 1 i cenę progową produktu Viekirax dla subpopulacji z genotypem 4. W celu obliczenia ceny progowej produktu Viekirax należy pomnożyć wartości z Tabeli 68 dla subpopulacji z genotypem 1 przez ■

Cena progowa produktu leczniczego Exviera i Viekirax liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)/§ 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań(...) liczono dla powyższych subpopulacji jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika (NFZ) z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności. Populacja pacjentów chorych z HCV z genotypem 1a

Populacja	Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
3D+RBV vs IFN+RBV		
wcześniej nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby	Scenariusz 1, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na interwencję opłacalną
wcześniej nieleczeni -umiarkowane zwłóknienie wątroby	Scenariusz 6a, 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
wcześniej nieleczeni – marskość wątroby	Scenariusz 3, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześniej leczeni - marskość wątroby	Scenariusz 3, 5b, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
3D+RBV vs TVR+IFN+RBV		
wcześniej nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby	Scenariusz 4, 6a, 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
wcześniej nieleczeni – marskość wątroby	Scenariusz 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześniej leczeni – łagodne i umiarkowane zwłóknienie wątroby	Scenariusz 2	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
wcześniej leczeni – marskość wątroby	Scenariusz 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na interwencję opłacalną
3D+RBV vs BOC+IFN+RBV		
wcześniej nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby	Scenariusz 1, 2, 5b, 6b, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześniej nieleczeni – marskość wątroby	Scenariusz 2, 3, 5b, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześniej leczeni – umiarkowane zwłóknienie wątroby	Scenariusz 2	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
wcześniej leczeni – marskość wątroby	Scenariusz 2, 3, 5b, 6a, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną

HCV genotyp 1a

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji nieopłacalnej (ICUR>3xPKB per capita) 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV staje się interwencją opłacalną (ICUR<3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 7a - 5% koszty, 0% efekty zdrowotne; scenariusz 7b - 0% koszty, 0% efekty zdrowotne) – praktycznie we wszystkich analizowanych subpopulacjach;
- maksymalny koszt stanów zdrowia (scenariusz 5b) – wybrane subpopulacje z marskością wątroby;
- użyteczność na podstawie badania Chong 2003 (scenariusz 3) - wybrane subpopulacje z marskością wątroby;
- maksymalny czas trwania terapii (scenariusz 2) – wybrane subpopulacji przede wszystkim w porównaniu z boceprewirem;
- efektywność terapii w genotypie 1 (scenariusz 1) – w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z – łagodnym zwłóknieniem wątroby;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 7c - 5% koszty, 5% efekty zdrowotne) – wybrane subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych;
- minimalne prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6a) oraz brak zmiany użyteczności (scenariusz 4) – subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych z łagodnym zwłóknieniem wątroby;

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika (NFZ) z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności. Populacja pacjentów chorych z HCV z genotypem 1b i 4

Populacja	Zmieniony parametr	Zmiana wniosku
3D+RBV vs IFN+RBV		
wcześnie nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na interwencję opłacalną
wcześnie nieleczeni – umiarkowane zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 6a, 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
wcześnie nieleczeni – marskość wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
wcześnie nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby – genotyp 4	Scenariusz 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześnie nieleczeni – umiarkowane zwłóknienie wątroby – genotyp 4	Scenariusz 6a, 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
wcześnie leczeni – marskość wątroby – genotyp 4	Scenariusz 2, 4, 5a, 6b, 7c	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
3D+RBV vs TVR+IFN+RBV		
wcześnie nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 1, 2, 5b, 6b, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześnie leczeni – łagodne i umiarkowane zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 2	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
wcześnie leczeni – marskość wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 2, 5b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą
3D+RBV vs BOC+IFN+RBV		
wcześnie nieleczeni – łagodne zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 1, 2, 5b, 6b, 7a, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześnie nieleczeni – marskość wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 2, 5b, 7b	z interwencji nieopłacalnej na opłacalną
wcześnie leczeni – umiarkowane zwłóknienie wątroby – genotyp 1b	Scenariusz 2, 5b	z interwencji opłacalnej na interwencję dominującą

HCV genotyp 1b

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji nieopłacalnej (ICUR>3xPKB per capita) 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV staje się interwencją opłacalną (ICUR<3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 7a - 5% koszty, 0% efekty zdrowotne; scenariusz 7b - 0% koszty, 0% efekty zdrowotne) – populacje pacjentów wcześniej nieleczonych z łagodnym zwłóknieniem wątroby;
- efektywność terapii w genotypie 1 (scenariusz 1), maksymalny czas trwania terapii (scenariusz 2), maksymalny koszt stanów zdrowia (scenariusz 5b) oraz maksymalne prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6b) – subpopulacje pacjentów wcześniej nieleczonych z łagodnym zwłóknieniem wątroby w przypadku porównania z boceprewirem i telaprewirem oraz wybrane subpopulacje z marskością wątroby;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 7c - 5% koszty, 5% efekty zdrowotne) – wybrane subpopulacje pacjentów wcześniej nieleczonych z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz marskością wątroby;
- minimalne prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6a) - wybrane subpopulacje pacjentów wcześniej nieleczonych z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby;

HCV genotyp 4

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji nieopłacalnej (ICUR>3xPKB per capita) 2D+/-RBV w porównaniu z terapią PegIFN α + RBV staje się interwencją opłacalną (ICUR<3xPKB per capita):

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

- stopy dyskontowe (scenariusz 7a - 5% koszty, 0% efekty zdrowotne; scenariusz 7b - 0% koszty, 0% efekty zdrowotne) – populacje pacjentów wcześniej nieleczonych z łagodnym zwłóknieniem wątroby;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) 2D+/-RBV w porównaniu z terapią PegIFN α + RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- stopy dyskontowe (scenariusz 7c - 5% koszty, 5% efekty zdrowotne) – subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych z marskością wątroby;
- minimalne prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6a) - subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby;
- maksymalny czas trwania terapii (scenariusz 2), brak zmiany użyteczności (scenariusz 4), minimalny koszt stanów zdrowia (scenariusz 5a) oraz maksymalne prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6b) - subpopulacja pacjentów wcześniej leczonych z marskością wątroby;

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ograniczone do prawdopodobieństwa uzyskania opłacalności) zostały przedstawione w rozdziale „4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy” w tabelach 63-66.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości tylko dla subpopulacji z HCV z genotypem 1b (z RSS), testując następujące założenia:

Brak wzrostu użyteczności w stanie SVR

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty									
Inkrementalne QALY	0,44	0,18	0,28	0,75	0,29	0,46	0,85	0,33	0,52
ICUR									
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – leczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty									
Inkrementalne QALY	0,70	0,44	0,48	1,22	0,70	0,81	1,44	0,84	0,86
ICUR									

W wyniku przyjęcia założenia o braku wzrostu użyteczności w stanie SVR doszło do zmiany wnioskowania, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) terapia 3D/2D +/-RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita) w przypadku porównania z:

- terapią BOC + PegIFN α + RBV u pacjentów nieleczonych wcześniej z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby;
- terapią IFN+RBV u pacjentów nieleczonych wcześniej z wyrównaną marskością wątroby;
- terapią IFN+RBV u pacjentów leczonych wcześniej z łagodnym zwłóknieniem wątroby;

Koszt boceprewiru na podstawie analizy Victrelis

Parametr	Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1)			Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3)			CC (F4)		
	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV	IFN+RBV	TVR+IFN+RBV	BOC+IFN+RBV
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty	-	-		-	-		-	-	
Inkrementalne QALY	-	-	0,48	-	-	0,70	-	-	0,7
ICUR	-	-		-	-		-	-	
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – leczeni wcześniej									
Inkrementalne koszty	-	-		-	-		-	-	
Inkrementalne QALY	-	-	0,9	-	-	1,31	-	-	1,19
ICUR	-	-		-	-		-	-	

W wyniku przyjęcia alternatywnego kosztu boceprewiru doszło do zmiany wnioskowania, z interwencji dominującej terapia 2D +/-RBV w porównaniu z terapią BOC + PegIFN α + RBV staje się interwencją opłacalną (ICUR<3xPKB per capita).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Viekirax (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) oraz Exviera (dazabuwir) w terapii przeciwwirusowej dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax oraz Exviera stosowane są w skojarzeniu w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona: ombitaswir + parytaprewir/rytonawir (Viekirax) + dazabuwir (Exviera)+ rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + Exviera (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + rybawiryna (terapia 2D+RBV).”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową (teleprewir/boceprewir + interferon pegylowany + rybawiryna).

Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

Populację docelową w analizie Wnioskodawcy wyznaczono jako sumę pacjentów z następujących grup:

- pacjenci nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni) rozpoczynający terapię w kolejnych latach analizy,
- pacjenci rozpoczynający leczenie po niepowodzeniu wcześniejszych terapii,
- pacjenci oczekujący na terapię (w scenariuszu aktualnym nieleczeni ze względu na przeciwwskazania do stosowania interferonów bądź nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe oraz dane NFZ dotyczące liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków. Wykorzystując dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków, w kolejnym kroku obliczono liczbę tygodni terapii (WOT, ang. *weeks of treatment*) dla poszczególnych leków, a następnie na podstawie danych publikowanych przez NFZ wydzielono liczbę WOT przypadającą na terapię WZW C. Następnie uwzględniając dane o średnim czasie trwania terapii oraz określające charakterystykę osób z WZW C, wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w kolejnych latach, począwszy od roku 2008. Pacjentów tych podzielono na wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych, czyli takich, którzy otrzymują ponowne leczenie ze względu na brak odpowiedzi w czasie poprzedniej terapii lub ze względu na nawrót choroby a także aktualnie oczekujących na terapię

Łączna roczna liczebność populacji docelowej w wariantach podstawowym scenariusza prognozowanego wynosi 3 620 pacjentów w I roku refundacji, w II roku maleje do 2 633 pacjentów z powodu zmniejszenia liczby pacjentów rozpoczynających terapię kolejnej linii, natomiast w III roku refundacji osiąga docelową stabilizację na poziomie 2 240 pacjentów rocznie.

Liczebność pacjentów z WZW C w populacji docelowej w latach 2016-2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Populacja docelowa (scenariusz aktualny i prognozowany) w wariantach podstawowym

Rok	Scenariusz aktualny				Scenariusz prognozowany			
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Oczekujący na leczenie	Łączna populacja docelowa	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Rozpoczynający leczenie nową terapią	Łączna populacja docelowa
Genotyp 1								
2016	2075	939	356	3370	2075	939	356	3370
2017	2075	939		3014	2075	393	0	2468
2018	2075	939		3014	2075	22	0	2097

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

2019	2075	939		3014	2075	22	0	2097
2020	2075	939		3014	2075	22	0	2097
Genotyp 4								
2016	138	58	54	250	138	58	54	250
2017	138	58		196	138	27	0	165
2018	138	58		196	138	5	0	143
2019	138	58		196	138	5	0	143
2020	138	58		196	138	5	0	143

Udziały

W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię 3D±RBV/2D+RBV. Przejście udziałów oparte jest na założeniu dotyczącym stosowania najskuteczniejszej z dostępnych terapii - skuteczność ocenianej interwencji w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych szacuje się na 93–99%, natomiast u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii na 96–100% (w zależności od genotypu i zaawansowania stopnia zwłóknienia wątroby).

Perspektywa

Płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od 2016 r. do 2020 roku).

Kluczowe założenia

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji, w której preparaty Viekirax/Exviera nie są refundowane a terapią stosowaną w grupie osób wcześniej nieleczonych jest terapia trójlekowa z TVR lub BOC, o ile pacjent spełnia kryteria włączenia do tej terapii określone w obowiązującym programie lekowym (genotyp 1, stopień zwłóknienia ≥ 2 , polimorfizm 28B T/T). W przeciwnym razie stosowana jest terapia dwulekowa PegIFN α +RBV. Dodatkowo, w przypadku niemożności zastosowania PegIFN stosowane są interferony rekombinowane lub naturalne. W przypadku terapii kolejnej linii przyjęto stosowanie terapii trójlekowej (BOC lub TVR).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” a terapią z wyboru będzie 3D±RBV/2D+RBV, jako najbardziej skuteczna. Dodatkowo uwzględniono, że leczeniem zostaną objęci chorzy, którzy w scenariuszu aktualnym nie otrzymywali leczenia ze względu na przeciwwskazania do terapii interferonowej bądź bez opcji terapeutycznej po zakończeniu wcześniejszych terapii.

Dodatkowe założenia:

- W analizie przyjęto założenie, że preparaty Viekirax oraz Exviera będą refundowane w ramach odrębnej grupy limitowej.
- W analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni są najbardziej efektywną terapią spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Oznacza to, że w pierwszej kolejności pacjenci stosować będą terapię 2D/3D±RBV. Jeżeli to nie będzie możliwe, pacjenci stosować będą terapię trójlekową (TVR lub BOC), a jeżeli to nie będzie możliwe, terapię dwulekową IFN+RBV.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatów Viekirax/Exviera obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Dawkowanie

Schematy dawkowania zgodne z zapisami CHPL dla Viekirax oraz Exviera.

Preparaty Viekirax oraz Exviera mogą być stosowane w następujących schematach:

1. **3D+RBV - Viekirax** (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + **Exviera** (dazabuwir 500 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby i u pacjentów z genotypem 1a (w przypadku genotypu 1a z marskością wątroby przez 24 tyg.),
2. **3D - Viekirax** (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + **Exviera** (dazabuwir 500 mg) stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b bez marskości wątroby,
3. **2D+RBV - Viekirax** (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 4 (w przypadku wystąpienia marskości wątroby terapię stosuje się przez 24 tyg.).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Czas leczenia przeciwwirusowego

Tabela 72. Czas trwania terapii 3D/2D±RBV – wartości przyjęte w analizie podstawowej

Wcześniejsze leczenie	Populacja		Liczba tyg. terapii 3D/2D±RBV
	Genotyp	Zwłóknienie wątroby	
Uprzednio nieleczeni	1a	F0–F3	11,9
	1a	F4	23,4
	1b	F0–F3	12,0
	1b	F4	11,8
	4	F0–F3	12,0
	4	F4	23,4
Uprzedni leczeni	1a	F0–F3	11,9
	1a	F4	23,4
	1b	F0–F3	12,0
	1b	F4	11,9
	4	F0–F3	12,0
	4	F4	23,4

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - preparaty Viekirax/Exviera;
 - telaprewir, boceprewir;
 - pegylowany interferon alfa;
 - rekombinowany interferon alfa;
 - naturalny interferon alfa;
- koszty monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- koszty przypisane do aktualnego stanu zdrowia pacjenta, zdefiniowanego przez poziom zwłóknienia wątroby.

Tabela 73. Dzienny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów

Preparat	Koszt dzienny	
	Bez RSS	RSS
Viekirax		
Exviera		
PegIFN α		113,26 zł
IFN		42,10 zł
TVR		1 475,82 zł
BOC		503,76 zł

Cenę preparatu Viekirax oraz Exviera uzyskano od Wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C określono na podstawie wykazu leków refundowanych z dn. 19 grudnia.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

1. „Oszacowanie liczebności populacji docelowej spełniającej warunki kwalifikacji do leczenia przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe dotyczące sprzedaży leków stosowanych w leczeniu WZW C w Polsce. Ze względu na konieczność przyjęcia znacznej liczby założeń wymagających wyznaczenia liczby osób leczonych na podstawie liczby sprzedanych opakowań, wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obciążona błędem. Nie odnaleziono innych danych pozwalających na bardziej precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej niż na podstawie danych sprzedażowych.
2. Dostępne dane sprzedażowe obejmują sprzedaż leków stosowanych w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego. Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (w obrębie grupy

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

chorych z genotypem 1 lub 4) nie są takie same. Jednocześnie różnice nie są znaczące, więc nie powinno mieć to dużego wpływu na wyznaczoną liczebność populacji docelowej.

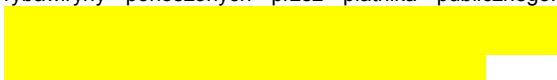
3. Liczebność populacji docelowej wyznaczono przede wszystkim na podstawie danych sprzedażowych z lat 2008–2012. Nie uwzględniono wszystkich danych o sprzedaży leków z lat 2013–2014, ze względu na wzrost niepewności co do uzyskanych wyników w tym okresie wynikający z wprowadzenia nowych terapii.
4. Do wyznaczenia liczby tygodni terapii (WOT), na podstawie których oszacowano liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami, wykorzystano dane o dawkowaniu preparatów. W przypadku interferonów rekombinowanych i naturalnego, które mogą być stosowane w leczeniu WZW (typu B lub C) oraz w chemioterapii, dawkowanie różni się w zależności od wskazania. Ze względu na brak możliwości wyróżnienia liczby opakowań sprzedanych w poszczególnych wskazaniach liczbę sprzedanych tygodni terapii wyznaczono przy założeniu, że tygodniowa terapia interferonami rekombinowanymi oraz interferonem naturalnym odpowiada zużyciu takiemu, jak w WZW C.
5. W populacji docelowej uwzględniono pacjentów nieleczonych obecnie ze względu na brak możliwości terapeutycznych (wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych, przeciwwskazania do stosowania IFN). Liczebność tak zdefiniowanej grupy wyznaczono na podstawie zaobserwowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych po wprowadzeniu terapii trójlekowej. Ze względu na różny charakter terapii trójlekowej oraz terapii bezinterferonowej przyjęte założenie ma charakter uproszczający i jest obciążone błędem.
6. W obliczeniach założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą rozpoczynać leczenie równomiernie na początku każdego kwartału danego roku. W praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynają leczenie w dowolnym momencie. Jednocześnie przyjęte w analizie założenie nie powinno znacząco wpływać na zniekształcenie rzeczywistych wyników.
7. W analizie założono, że pacjenci rozpoczynający leczenie kwalifikowani są do możliwie najbardziej efektywnej terapii. Oznacza to, że w scenariuszu aktualnym osoby spełniające kryteria włączenia to terapii trójlekowej otrzymują takie leczenie (jako najbardziej efektywne), pozostali pacjenci leczeni są za pomocą schematu PegIFN+RBV. Pacjenci leczeni innymi interferonami modelowani są niezależnie. W scenariuszu prognozowanym wszyscy chorzy z populacji docelowej leczeni są terapią 3D/2D. W praktyce klinicznej wejście na rynek nowej terapii nie musi oznaczać, że wszyscy pacjenci otrzymają takie leczenie.
8. Efektywność oraz czas trwania terapii 3D/2D, terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej schematem PegIFN+RBV przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia dotyczące wyznaczenia efektywności uwzględnionych interwencji w analizie ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
9. Efektywność terapii dwulekowej z wykorzystaniem interferonów rekombinowanych lub naturalnych przyjęto na podstawie danych zawartych w odpowiednich ChPL. Czas trwania terapii przyjęto jako możliwie minimalny. Takie podejście skutkuje najprawdopodobniej przeszacowaniem wyznaczonej liczby osób otrzymujących takie leczenie.
10. Wartości parametrów kosztowych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są również ograniczeniami analizy BIA.
11. W analizie nie uwzględniono możliwości przejścia pacjentów do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. W konsekwencji nie są uwzględnione koszty generowane w tych stanach zdrowia.
12. W analizie BIA koszt całej terapii przeciwwirusowej naliczany jest w momencie rozpoczęcia przez pacjenta leczenia. Prowadzi to do przesunięcia w czasie kosztu związanego z terapią, nie wpływa jednak na łączne koszty w analizowanym horyzoncie czasowym. Podobne przesunięcie zastosowano w przypadku naliczania kosztów związanych z leczeniem pacjentów w poszczególnych stanach zwłóknienia wątroby.
13. W analizie nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżania kosztów terapii dla komparatorów, oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 74. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej wyznaczono przy uwzględnieniu danych sprzedażowych Wnioskodawcy. Łączna roczna liczebność populacji docelowej w podstawowym scenariuszu prognozowanym wynosi 3 620


„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		pacjentów w I roku refundacji, w II roku maleje do 2 633 pacjentów z, natomiast w III roku refundacji osiąga docelową stabilizację na poziomie 2 240 pacjentów rocznie. Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od 2016 r. do 2020 roku).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię 3D±RBV/2D+RBV.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizach Wnioskodawcy komparatorami dla preparatów Viekirax/Exviera są terapie: PegIFNα+RBV, BOC+PegIFNα+RBV, TVR+PegIFNα+RBV Patrz rozdział „Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej Wnioskodawcy”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Preparaty Viekirax/Exviera nie są obecnie finansowane
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie przyjęto utworzenie nowej grupy limitowej dla produktów Viekirax oraz Exviera.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów rybowiryny ponoszonych przez płatnika publicznego. 
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżające wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Oszacowanie subpopulacji pacjentów oczekujących na terapię bezinterferonową, którzy w scenariuszu aktualnym są nieleczeni ze względu na przeciwwskazania do stosowania interferonów bądź nietolerancję interferonów, zostało przeprowadzone w oparciu o dane pokazujące wzrost liczby pacjentów włączonych do leczenia w ramach PL „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) po wprowadzeniu terapii trójlekowej. Oszacowana przez Wnioskodawcę liczebność pacjentów oczekujących na leczenie w scenariuszu aktualnym wynosi 410 pacjentów.

Przyjęcie takiego założenia jest w opinii Agencji nieprawidłowe, ze względu na niepewność wnioskowania o występowaniu przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji interferonu na podstawie przedstawionych danych. Zaobserwowany wzrost liczby pacjentów po wprowadzeniu terapii trójlekowej wynika najprawdopodobniej ze skumulowanej rocznej liczebności pacjentów po nieskutecznej terapii dwulekowej.

Przyjęcie przez AOTMiT założenia o odsetku pacjentów z WZW typu C z genotypem 1 lub 4 z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów na poziomie ok. 5% rocznie oraz wskazanej populacji jako 2982 pacjentów (na podstawie opinii przekazanej przez )

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

pozwoleń alternatywne na oszacowanie subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami jako 149 pacjentów rocznie oczekujących na leczenie, przy jednoczesnym podkreśleniu, że ta wartość ulega corocznej kumulacji ze względu na brak obecnie refundowanych technologii bezinterferonowych (od roku 2008 do 2015 skumulowana liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania terapii interferonowej wynosi 1193). Z powodu braku danych dla subpopulacji z nietolerancją na terapię interferonową oraz nieuwzględnienie zwiększonej śmiertelności w populacji oczekujących na leczenie, powyższe oszacowanie należy traktować z ostrożnością.

- W analizie wpływu na budżet nie wyodrębniono liczebności pacjentów po przeszczepie wątroby (w analizie ekonomicznej przyjęto wartość 82 pacjentów rocznie), która ze względu na dłuższy czas terapii (24 tygodnie) wpłynie na wysokość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na refundację wnioskowanych technologii.
- W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy założono brak możliwości stosowania preparatów Viekirax oraz Exviera u pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową (BOC/TVR + PegINF + RBV) ze względu na zapis w ChPL Viekirax wskazujący na brak wykazanej skuteczności. **Zgodnie z opiniami ekspertów oraz z zapisami uzgodnionego projektu programu lekowego nie wyklucza się stosowania wnioskowanych preparatów po uprzedniej terapii trójlekowej.**
- W analizie Wnioskodawcy nie wykluczono pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C (ok. 1-2%), a także pacjentów w wieku 3–18 lat (ok. 4%). Założenia analizy należy uznać za konserwatywne, zwiększające liczebność populacji docelowej.
- W analizie nie uwzględniono alternatywnej rzeczywistej ceny za opakowanie komparatorów (boceprewir, telaprewir, interferon alfa, interferon alfa 2a, 2b oraz peginterferon alfa 2a, 2b) którą oszacowano na podstawie komunikatu NFZ „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014)”. Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem powyższych oszacowań przedstawiono w podrozdziale „Obliczenia własne Agencji”.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów / pacjentoterapii																																							
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	3944 pacjentów*																																							
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	<table border="1"> <thead> <tr> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>2019</th> <th>2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Wariant podstawowy</td> </tr> <tr> <td>3 620</td> <td>2 633</td> <td>2 240</td> <td>2 240</td> <td>2 240</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wariant minimalny</td> </tr> <tr> <td>3 331</td> <td>2 460</td> <td>2 111</td> <td>2 111</td> <td>2 111</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wariant maksymalny</td> </tr> <tr> <td>4 133</td> <td>2 883</td> <td>2 375</td> <td>2 375</td> <td>2 375</td> </tr> </tbody> </table>					2016	2017	2018	2019	2020	Wariant podstawowy					3 620	2 633	2 240	2 240	2 240	Wariant minimalny					3 331	2 460	2 111	2 111	2 111	Wariant maksymalny					4 133	2 883	2 375	2 375	2 375
	2016	2017	2018	2019	2020																																			
	Wariant podstawowy																																							
	3 620	2 633	2 240	2 240	2 240																																			
	Wariant minimalny																																							
	3 331	2 460	2 111	2 111	2 111																																			
Wariant maksymalny																																								
4 133	2 883	2 375	2 375	2 375																																				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0																																							
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	0																																							
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>2019</th> <th>2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Wariant podstawowy</td> </tr> <tr> <td>3 620</td> <td>2 633</td> <td>2 240</td> <td>2 240</td> <td>2 240</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wariant minimalny</td> </tr> <tr> <td>3 331</td> <td>2 460</td> <td>2 111</td> <td>2 111</td> <td>2 111</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wariant maksymalny</td> </tr> <tr> <td>4 133</td> <td>2 883</td> <td>2 375</td> <td>2 375</td> <td>2 375</td> </tr> </tbody> </table>					2016	2017	2018	2019	2020	Wariant podstawowy					3 620	2 633	2 240	2 240	2 240	Wariant minimalny					3 331	2 460	2 111	2 111	2 111	Wariant maksymalny					4 133	2 883	2 375	2 375	2 375
	2016	2017	2018	2019	2020																																			
	Wariant podstawowy																																							
	3 620	2 633	2 240	2 240	2 240																																			
	Wariant minimalny																																							
	3 331	2 460	2 111	2 111	2 111																																			
Wariant maksymalny																																								
4 133	2 883	2 375	2 375	2 375																																				

* Liczba pacjentów z WZW C z genotypem 1 lub 4 w 2014 roku.

W Rozdziale 14 „Załączniki” przedstawiono tabelę z oszacowaniami populacji docelowej przedstawionymi w stanowiskach eksperckich.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

W tabelach poniżej przedstawiono dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczące liczebności pacjentów leczonych w ramach obecnie finansowanego programu "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)".

Tabela 76. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c, ICD-10 B18.2”

Substancja czynna	2012	2013	2014
Telaprewir	-	372	750
Boceprewir	-	191	528
Interferonum alfa	231	365	310
Interferonum alfa-2A	2	11	11
Interferonum alfa-2B	4	-	-
Interferon pegylowany alfa - 2A	2 674	4 475	4 709
Interferon pegylowany alfa - 2B	1 120	1 599	1 409
Ribavirinum	260	897	1 606

Tabela 77. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych poszczególnymi substancjami rozpoczynających i kończących terapię w tym samym roku w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)".

Substancja czynna	2012	2013	2014
Telaprewir	-	257	526
Boceprewir	-	35	152
Interferonum alfa	86	63	66
Interferonum alfa-2A	-	3	3
Interferonum alfa-2B	4	-	-
Interferon pegylowany alfa - 2A	908	916	910
Interferon pegylowany alfa - 2B	516	361	293
Ribavirinum	120	327	570

Komentarz analityków Agencji:

Na podstawie przekazanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych w 2014 roku interferonami w ramach obecnie finansowanego programu lekowego oraz założeń epidemiologicznych przedstawionych przez BIA, liczebność populacji z HCV z genotypem 1 lub 4 oraz stopniem zwłóknienia ≥ 1 oszacowano na 5 488 pacjentów. Oszacowanie należy uznać jako wariant maksymalny analizy ze względu na uwzględnienie pacjentów kontynuujących leczenie z roku poprzedniego oraz rozpoczynających leczenie w danym roku.

W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet w dla lat 2016-2020 dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji preparatów Viekirax oraz Exviera oraz scenariusza nowego zakładającego objęcie refundacją wnioskowane preparaty w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Przedstawiono wariant wyników z perspektywy płatnika publicznego, w materiałach wnioskodawcy znajdują się ponadto wyniki przedstawione z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wariant analizy wrażliwości w którym przyjmuje się możliwie maksymalny czas trwania terapii stanowi wariant minimalny analizy. Z kolei przyjęcie założenia o momencie osiągnięcia zmniejszonej liczby pacjentów rozpoczynających terapię kolejnej linii w scenariuszu prognozowanym w czwartym roku stanowi maksymalny wariant analizy.

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów		Wydatki NFZ w scenariuszu istniejącym (lata 2016-2020)				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	Koszty leków łącznie w tym:	203,30 mln zł	203,30 mln zł	203,30 mln zł	203,30 mln zł	167,56 mln zł
	Viekirax	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Exviera	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Koszty leczenia działań niepożądanych	0,71 mln zł	0,71 mln zł	0,71 mln zł	0,71 mln zł	0,71 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	8,69 mln zł	8,69 mln zł	8,69 mln zł	8,69 mln zł	8,69 mln zł

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Pozostałe koszty terapii	13,89 mln zł	17,91 mln zł	16,02 mln zł	13,27 mln zł	6,24 mln zł
Koszty całkowite	226,59 mln zł	230,62 mln zł	228,73 mln zł	225,97 mln zł	183,20 mln zł

W scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet, preparaty Viekirax oraz Exviera nie są finansowane w ramach programu lekowego a prognozowane wydatki związane ze stosowaniem wnioskowanych technologii wynoszą 0 zł.

Prognozowane koszty całkowite płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym związane są ze stosowaniem w ramach obecnego programu lekowego interferonów w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w schemacie dwulekowym, boceprewiru/telaprewiru w skojarzeniu z rybawiryną i interferonami pegylowanymi w schemacie trójlekowym, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych a także leczenia pacjentów w poszczególnych stanach zwłóknienia wątroby.

W scenariuszu istniejącym, prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego w ramach istniejącego programu lekowego wyniosą: od 183,20 mln zł do 230,62 mln zł w zależności od roku analize. W ostatnim roku analize wyznaczone wydatki w scenariuszu aktualnym są niższe niż w poprzednich latach z uwagi na fakt, iż są one naliczane jedynie dla tej części terapii, która faktycznie odbyła się w ostatnim roku.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analize wpływu na budżet dla scenariusza nowego zakładającego objęcie refundacją preparaty Viekirax oraz Exviera w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Tabela 79. Wyniki analize wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz nowy bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Wydatki NFZ w scenariuszu nowym (lata 2016-2020)				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	Koszty leków łącznie w tym:					
	Viekirax					
	Exviera					
	Koszty leczenia działań niepożądanych	0,03 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł	0,02 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	4,36 mln zł	3,17 mln zł	2,70 mln zł	2,70 mln zł	2,70 mln zł
	Pozostałe koszty terapii	10,61 mln zł	11,29 mln zł	7,25 mln zł	5,50 mln zł	3,42 mln zł
	Koszty całkowite					

W scenariuszu nowym, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” wynoszą około [redacted] w kolejnych latach analize. Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą około [redacted] w pierwszym roku analize i spadną do około [redacted] w kolejnych latach.

Wnioskodawca zakłada, że spadek wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach scenariusza prognozowanego analize związany jest ze zmniejszeniem zapotrzebowania na kolejne linie terapii w kolejnych latach, wynikającym z wysokiej skuteczności analizowanej terapii.

Tabela 80. Wyniki analize wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (lata 2016-2020)				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant	Koszty leków łącznie w tym:					

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

	Viekirax					
	Exviera					
	Koszty leczenia działań niepożądanych	-0,68 mln zł	-0,68 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	-4,33 mln zł	-5,52 mln zł	-5,99 mln zł	-5,99 mln zł	-5,99 mln zł
	Pozostałe koszty terapii	-3,28 mln zł	-6,62 mln zł	-8,78 mln zł	-7,76 mln zł	-2,82 mln zł
	Koszty całkowite					
Wariant minimalny	Koszty leków łącznie w tym:					
	Viekirax					
	Exviera					
	Koszty leczenia działań niepożądanych	-0,68 mln zł	-0,68 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	-5,45 mln zł	-6,64 mln zł	-7,11 mln zł	-7,11 mln zł	-7,11 mln zł
	Pozostałe koszty terapii	-3,94 mln zł	-6,13 mln zł	-9,50 mln zł	-8,34 mln zł	-2,82 mln zł
Koszty całkowite						
Wariant maksymalny	Koszty leków łącznie w tym:					
	Viekirax					
	Exviera					
	Koszty leczenia działań niepożądanych	-0,68 mln zł	-0,68 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	-4,33 mln zł	-5,32 mln zł	-5,69 mln zł	-5,99 mln zł	-5,99 mln zł
	Pozostałe koszty terapii	-3,28 mln zł	-6,13 mln zł	-7,94 mln zł	-7,58 mln zł	-2,82 mln zł
Koszty całkowite						

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją produktów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariantcie podstawowym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie około [redacted] w pierwszym roku analizy, natomiast w kolejnych latach analizy wzrost całkowitych wydatków będzie niższy i wyniesie od około [redacted], w zależności od roku analizy. W wariantcie minimalnym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie od [redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym od [redacted] w zależności od roku analizy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przyjęto alternatywną cenę za opakowanie komparatorów (boceprewir, telaprewir, interferon alfa, interferon alfa 2a, 2b oraz peginterferon alfa 2a, 2b), uwzględniając instrumenty podziału ryzyka.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Oszacowań dokonano na podstawie Komunikatu Narodowego Funduszu Zdrowia „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014)”. Cenę za opakowanie preparatu Victrelis (boceprewir) przyjęto na podstawie AWA-OT-4351-35/2014 uwzględniającą RSS zaproponowany przez Wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym dla produktu Victrelis.

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę (wariant podstawowy).

Tabela 81. Koszty leków w analizie - parametry wykorzystane do obliczeń własnych Agencji

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Cena hurtowa	Wartość przyjęta w modelu	Koszt dobowy
3D	Viekirax	56 415,63 zł		
	Exviera	4 905,71 zł		
	Łącznie	61 321,33 zł		
2D	Viekirax	56 415,63 zł		
Boceprewir	Victrelis	14 105,28 zł		
Telaprewir	Incivo	10 330,74 zł	8 542,70 zł	1 220,39 zł
PegIFN α -2a	Pegasys	850,50 zł	790,12 zł	105,77 zł
PegIFN α -2b	PegIntron	623,70 zł	594,58 zł	
IFN	Alfaferone	111,13 zł	108,45 zł	41,39 zł
	Roferon-a	49,90 zł	52,25 zł	
	Roferon-a	99,79 zł	98,87 zł	
	Roferon-a	149,69 zł	167,39 zł	
	IntronA	317,21 zł	300,48 zł	
	IntronA	528,66 zł	503,47 zł	

Poniżej przedstawiono zaktualizowane obliczenia analizy wpływu na budżet, wykorzystując rzeczywiste ceny za opakowanie obliczone na podstawie ilorazu wartości refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań preparatów wymienionych w powyższej tabeli. Ze względu na to, że dane NFZ nie umożliwiają uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla preparatu Victrelis, cenę za opakowanie tego preparatu przedstawiono na podstawie AWA-OT-4351-35/2014.

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne z RSS

Kategoria kosztów		Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (lata 2016-2020)				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Wariant podstawowy	Koszty leków łącznie w tym:					
	Viekirax					
	Exviera					
	Koszty leczenia działań niepożądanych	-0,68 mln zł	-0,68 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł	-0,69 mln zł
	Koszty monitorowania i kwalifikacji	-4,33 mln zł	-5,52 mln zł	-5,99 mln zł	-5,99 mln zł	-5,99 mln zł
	Pozostałe koszty terapii	-3,28 mln zł	-6,62 mln zł	-8,78 mln zł	-7,76 mln zł	-2,82 mln zł
	Koszty całkowite					

Zaktualizowane wyniki analizy inkrementalnej, uwzględniające instrumenty podziału ryzyka wskazują, że objęcie refundacją produktów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości od około [redacted], w zależności od roku analizy.

W porównaniu do wyników analizy podstawowej stanowi to wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego od [redacted]

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi AOTMiT do projektu programu lekowego:

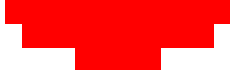
- **Zgodnie z opiniami ekspertów oraz zapisami uzgodnionego projektu programu lekowego nie wyklucza się możliwości stosowania wnioskowanych preparatów po uprzedniej terapii trójlekowej.** Jest to istotne gdyż brak możliwości stosowania preparatów Viekirax oraz Exviera u pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową (BOC/TVR + PegINF + RBV) ze względu na zapis w ChPL Viekirax jest jednym z kluczowych założeń poczyniowych w analizie wpływu na budżet.
Ponadto aktualnie prowadzone jest badanie (ClinicalTrials.gov Nr.: NCT02356562) nad skutecznością terapii bezinterferonowych u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy DAA.
- W kryteriach kwalifikacji do programu identycznie zdefiniowano punkty „przeciwwskazania do leczenia interferonem” i „nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem” – definiując je jako: „nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą”.
- Istnieje niespójność między definicją punktu „przeciwwskazania do stosowania interferonu” - zamieszczoną w ocenianym programie lekowym, a kryteriami kwalifikacji do leczenia interferonem pegylovanym alfa w monoterapii oraz w skojarzeniu z rybawiryną zamieszczoną w aktualnym programie „Leczenie Przewlekłego Wirusowego Zapalenia wątroby Typu C (ICD-10 B 18.2). Przeciwwskazania do stosowania interferonem w jednym z punktów zostały zdefiniowane jako „stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu” oraz „zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej”. Natomiast w oparciu o kryteria do leczenia interferonem pegylovanym alfa kwalifikowani są pacjenci „przed i po przeszczepach narządowych” oraz „z przewlekłym zapaleniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby”.

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii.

Tabela 83. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ekspertów

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
	<ul style="list-style-type: none"> • Punkt 1.1.3) w Kryteriach kwalifikacji jest niejednoznaczny. Domyślając się intencji autorów oraz uwzględniając zapisy zawarte w rekomendacjach EASL, AASLD i PGE-HCV proponuję zmienić aktualny zapis zaczynający się od słów „występowanie włóknienia w stopniu lub z wykorzystaniem elastografii” na bardziej jednoznaczny: „włóknienie wątroby przynajmniej na poziomie 1 w pięciostopniowej skali (0-4) oceniane przy pomocy elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsji wątroby” • Usunięcie z badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia badań, które miały uzasadnienie w przypadku terapii opartych o interferon, ale są zupełnie zbędne i podnoszące niepotrzebnie koszty w przypadku terapii bezinterferonowej takich jak: autoprzeciwciała, TSH, FT3 lub T4, kwas moczowy. • W przypadku gdy kwalifikacja odbywała się wiele miesięcy lub lat przed rozpoczęciem leczenia wynik wiremii, a także inne badania kwalifikacyjne są niewiarygodne i możliwe są nawet sporadyczne przypadki gdy w międzyczasie dojdzie do spontanicznego wyeliminowania zakażenia. Z tego powodu zasadne byłoby dodatkowe zapisanie, że w przypadku gdy od przeprowadzenia kwalifikacji upłynęło więcej niż pół roku celowe jest uzyskanie dodatniego wyniku HCV RNA przed rozpoczęciem leczenia i powtórzenie wszystkich badań kwalifikacyjnych. • Konieczne jest wprowadzenie ilościowego oznaczenia HCV RNA w 1 dniu leczenia, przed podaniem pierwszej dawki, bo jego wynik stanowi rzeczywisty punkt odniesienia oceny skuteczności leczenia. Możliwe powinno być wykorzystanie wyniku badania HCV RNA (o którym mowa w poprzednim punkcie) jeżeli od pobrania próbki do rozpoczęcia leczenia nie upłynęło więcej niż miesiąc. • Ocena skuteczności leczenia w terapiach bezinterferonowych powinna być dokonywana po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, a nie tak jak jest w proponowanym programie po 24 tyg. co jest typowe dla programów opartych o interferon.”
	<p>Jeżeli chodzi o kryteria kwalifikacji do programu dla wnioskowanej technologii niejasny jest spójnik k lub pomiędzy częścią 1.1.4 a 1.1.5. Wyrażenie lub traktowane dosłownie pozwalałoby na leczenie całej populacji pacjentów spełniających kryteria wymienione w punktach 1.1.1 do 1.1.4, czyli zakażeni HCV z pierwszym stopniem włóknienia. W takim wypadku nie ma sensu przytaczanie późniejszych definicji przeciwwskazań i nietolerancji interferonu. Przy takim założeniu liczba „kandydatów” do terapii wyniesie około 20.000. Jeżeli natomiast za kryterium uzupełniające (prawidłowy spójnik i, ewentualnie oraz) przyjmujemy wymienione od punktu 1.1.5 kryteria, to liczba</p>





„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
	<p>takich pacjentów może wynosić około 2-2,5 tysiąca (przy założeniu wykrycia w chwili obecnej około 15% ogółu zakażonych). Podkreślam, że są to wartości szacunkowe oparte na danych literaturowych i wiedzy własnej dotyczące jedynie pacjentów dotychczas zdiagnozowanych. Dla tych obliczeń niezwykle istotną pozycją literaturową jest publikacja:</p> <p>Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland.. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol 2015; 27: 70-76.</p> <p>Główne uwagi dotyczą wspomnianych powyżej zapisów w kryteriach kwalifikacji do programu i nieścisłości związanych z zapisem lub przy kryteriach wstępnych i szczegółowych zawierających definicje przeciwwskazania do terapii interferonowej i jej nietolerancji. Odpowiednia interpretacja zmienia w sposób istotny pulę pacjentów leczonych ocenianą technologią.</p>
<p>Prof. Krzysztof Simon – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych</p>	<p>Aktualny program w kontekście nowych technologii lekowych jest anachroniczny merytorycznie, do tego uniemożliwia leczenie osób bezwzględnie wymagających takiej terapii (terapii antyHCV) z uwagi na zaawansowanie choroby wątroby.</p>
	<p>(...) Ze względów epidemiologicznych korzystne byłoby jedynie rozszerzenie możliwości zastosowania takiego leczenia u chorych z włóknieniem F0, które byłoby krokiem w kierunku eradykacji zakażenia HCV w populacji polskiej.</p>

W odniesieniu do zapisów pkt. 15) w zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia i do kwestii równoważności / braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych, poniżej przedstawiono uwagi zgłoszone przez ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii w ww. kwestii.

Ponadto zestawiono rodzaje testów diagnostycznych uwzględnionych w kryteriach kwalifikacji do badań klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy.

Tabela 84. Uwagi do zapisów pkt. 15) w zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia i do kwestii równoważności / braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych zgłoszone przez ekspertów

Ekspert	Uwagi do zapisów pkt. 15) w zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia i do kwestii równoważności / braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych.
	<p>Proponuję doprecyzowanie tekstu punktu 15 w badaniach kwalifikacyjnych jak następuje:</p> <p>„Badania określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecana jest elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające”</p> <p>W tej postaci zapis będzie spójny z zaproponowanymi przeze mnie powyżej zapisami w Kryteriach kwalifikacyjnych, a jednocześnie wyeliminuje dowolność interpretacji pojęcia „nieinwazyjna metoda”.</p>
	<p>Prezentuje stanowisko, iż badania elastograficzne wątroby stanowią równoważnik wyniku badania morfologicznego wątroby. Tak się dzieje na całym świecie, w konsekwencji powinniśmy ze względu na tą charakterystykę oraz bezpieczeństwo pacjenta w jak największym stopniu ograniczać wskazania do biopsji wątroby. Badanie to powinno być zarezerwowane wyłącznie do sytuacji wątpliwości diagnostycznych, schorzeń mieszanych, a nie podstawą rutynowej diagnostyki wątroby.</p>
	<p>Wystarczającym zapisem jest stwierdzenie: ocena stopnia włóknienia przy pomocy metod bezinwazyjnych lub biopsji wątroby, których wynik należy uznać za równoważny.</p> <p>W programie terapeutycznym nie ma chyba potrzeby umieszczać zapisu, w jakich sytuacjach konieczna jest biopsja wątroby. Jej wykonanie jest skazane, jeżeli mamy podejrzenie współistnienia lub dominacji innej patologii wątroby, ale to jest wiedza podstawowa w tej chwili dla specjalisty i program lekowy nie jest miejscem do rozwodzenia się nad tym zagadnieniem.</p>
<p>Prof. Krzysztof Simon – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych</p>	<p>Wykonywanie biopsji wątroby u każdego zakażonego HCV czy HBV jako element kwalifikujący do leczenia w dobie dostępności metod nieinwazyjnych oceny stopnia włóknienia miększu, szczególnie metod elastograficznych -szczególnie najbardziej rozpowszechnionej techniki FibroScan, jest absurdem.</p> <p>Już pomijając fakt że szereg osób z powodów anatomicznych obecności naczynek, zaburzeń krzepnięcia np. hemofilicy, takiej procedury inwazyjnej nie może mieć bezpiecznie wykonanych</p> <p>Biopsje wątroby należy oczywiście wykonać zawsze we wszystkich tych przypadkach które budzą wątpliwości diagnostyczne: zespoły nakładania współistnienie procesów autoimmunologicznych, współistnienie chorób metabolicznych itp.</p>
	<p>Zgodność wyników badań nieinwazyjnych, a zwłaszcza elastografii dynamicznej z wynikami biopsji wątroby u chorych zakażonych HCV poparta jest licznymi publikacjami wyników badań obejmującymi wiele tysięcy pacjentów. Równoważność tych metod z biopsją nie podlega już zatem</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Uwagi do zapisów pkt. 15) w zakresie badania przy kwalifikacji do leczenia i do kwestii równowagi / braku równowagi, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych.
	<p>żadnej dyskusji w światowych środowiskach hepatologicznych.</p> <p>W warunkach polskich również przez wiele lat badania te były równoważne w stosunku do biopsji w kryteriach kwalifikujących do programów terapeutycznych. Zaskakująca zatem była niekorzystna zmiana w kryteriach kwalifikacyjnych, która pojawiła się równocześnie z rozszerzeniem programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” o terapię trójlekową z teleprewirem i boceprewirem (...). W tym samym czasie wszystkie znaczące naukowe towarzystwa hepatologiczne zaczęły rekomendować badania nieinwazyjne jako metody „pierwszego rzutu” w ocenie stopnia uszkodzenia wątroby w zakażeniu HCV, z pozostawieniem biopsji jedynie u chorych, u których testy nieinwazyjne dają wynik niejednoznaczny lub istnieje współtowarzysząca zakażeniu HCV choroba wątroby o innej etiologii. (...).</p> <p>W przypadku zakażenia HCV i dostępności metod nieinwazyjnych wykonywanie biopsji jest niejako „sztuką dla sztuki”, która u części pacjentów może grozić poważnymi powikłaniami a nawet zgonem, nie wnosząc przy tym istotnych wartości merytorycznych (...). Dodatkowo wziąć pod uwagę należy, iż metody nieinwazyjne są wielokrotnie tańsze niż biopsja, która w warunkach polskich wykonywana jest w ramach kilkudniowej hospitalizacji i rozliczana w ramach JGP (...). Wpisanie badania biopsji do kryterium kwalifikacji do leczenia jest niehumanitarne i oburzające. Punkt 15 powinien zatem pozostać niezmienny.</p>

Tabela 85. Rodzaje testów diagnostycznych uwzględnionych w kryteriach kwalifikacji do badań klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy

Badanie	Testy diagnostyczne uwzględnione w kryteriach włączenia do badania
Badania w populacji pacjentów z genotypem 1 HCV	
SAPPHIRE I	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skringingu lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan
SHAPPHIRE II	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby 24 mies. przed / w trakcie skringingu lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan
PEARL II	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skringingiem lub w trakcie lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan.
PEARL III	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skringingiem lub w trakcie lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan.
PEARL IV	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skringingiem lub w trakcie lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan
TURQUOISE II	<ul style="list-style-type: none"> • marskość wątroby udokumentowana biopsją lub wynikiem badania FibroScan w przeciągu 6 mies. przed lub podczas skringingu
Badania w populacji pacjentów z genotypem 4 HCV	
PEARL I	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skringingiem lub w trakcie lub • wynik badania Fibrotestu i APRI lub wynik badania FibroScan.

Ponadto w wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów HCV (z 2014 r.) wskazano na równoważność biopsji wątroby oraz metod nieinwazyjnych: „Włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii. Biopsja wątroby jest szczególnie polecana w przypadku współistnienia innych schorzeń wątroby”.

Powyższe wytyczne zostały potwierdzone także w rekomendacji European Association for the Study of the Liver (EASL 2014), w której dodatkowo podkreślono, że w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby, przed przystąpieniem do terapii zamiast biopsji wątroby można stosować bezpieczniejsze metody nieinwazyjne.

Jednocześnie w rekomendacji EASL 2014 podkreślano, że pomiar sztywności wątroby (ang. liver stiffness measurement, LSM) może być stosowany do oceny zwłóknienia wątroby u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, pod warunkiem, że uwzględnia się czynniki, które mogą mieć niekorzystny wpływ na jego wydajność, takie jak otyłość. Ugruntowane biomarkery zwłóknienia mogą być również stosowane. Zarówno LSM jak i biomarkery uzyskują dobre wyniki w identyfikacji marskości wątroby lub braku zwłóknienia, natomiast uzyskują gorsze wyniki w rozstrzygnięciu poszczególnych stopni zwłóknienia.

Z kolei rekomendacje Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2014) w ramach badań diagnostycznych osób z infekcją HCV zalecają biopsję wątroby, obrazowanie lub nieinwazyjne markery.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (BIA) dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatów Viekirax® i Exviera® stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u pacjentów z genotypem 1 lub 4.

Główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) na preparaty Viekirax i Exviera to:

1. Proponowana przez Zamawiającego umowa podziału ryzyka (RSS)
2. Utworzenie przez regulatora (NFZ, Ministerstwo Zdrowia) mechanizmów prowadzących do ordynowania przez lekarzy tańszych leków z następujących grup limitowych:
 - 45.0 - antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone,
 - 76.0 - leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
 - 133.0 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów,
 - 178.2 - leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Tabela 86. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	Rok refundacji					Łącznie
	I	II	III	IV	V	
Wydatki inkrementalne bez uwzględnienia RSS						
Oszczędności wynikające z uwzględnienia RSS						
Oszczędności wynikające z ordynowania tańszych leków z grup 45.0, 76.0, 133.0 i 178.2	271,12	271,12	271,12	271,12	271,12	1 355,60
Sumaryczne oszczędności z uwzględnieniem RSS						

Prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Viekirax i Exviera wynoszą około [] mln zł w pierwszym roku refundacji i około [] mln zł w piątym roku refundacji przy braku uwzględnienia proponowanej przez Zamawiającego umowy podziału ryzyka (RSS).

Sumarycznie w czasie analizowanego pięcioletniego horyzontu czasowego refundacji preparatów Viekirax i Exviera w WZW C dodatkowe wydatki płatnika związane z terapią przeciwwirusową wynoszą [] mln zł bez uwzględnienia RSS.

Zaproponowane rozwiązania wynikające z obniżki podstawy limitu finansowania w grupach limitowych prowadzą do uwolnienia środków w wysokości 271,12 mln zł rocznie. W pięcioletnim horyzoncie czasowym analizy oznacza to oszczędności w wysokości 1355,60 mln zł.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Viekirax oraz Exviera w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C.

NICE, zgodnie z informacją umieszczoną na stronie internetowej, jest w trakcie oceny schematu ombitaswir+parytaprewir/rytonawir±dazabuwir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C [NICE. Hepatitis C (chronic) - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir). ID731. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG483>, dostęp w dniu 27.03.2015]

Na stronie HAS widnieje opinia Kolegium HAS wskazująca na dopuszczenie do obrotu preparatu Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 i 4 wirusa z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby ≤ F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/a_2015_0018_atu_viekirax.pdf (dostęp w dniu 27.03.2015). Ponadto Kolegium HAS dopuszcza do obrotu preparat Exviera (dazabuwir) w dawce 250 mg u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby ≤ F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/a_2015_0019_atu_exviera.pdf (dostęp w dniu 27.03.2015).

Na stronie SMC widnieje informacja o planowanej ocenie preparatów Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_Viekirax_and_dasabuvir_Exviera (dostęp w dniu 27.03.2015).

Na stronie CADTH zamieszczono wyniki przeglądu dowodów naukowych dowodzących skuteczność preparatu Holkira (parytaprewir/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1a i 1b HCV. Najważniejsze wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Osiągnięcie SVR12 według genotypu HCV

Badanie	Populacja	SVR-12 Monoterapia Holkira	SVR-12 Holkira + RBV
Genotyp 1a			
Ferenci 2014 PEARL-IV	Nieleczeni uprzednio, bez marskości wątroby	90,2%	97,0%
Feld 2014 SAPPHIRE-I	Nieleczeni uprzednio, bez marskości wątroby	-	95,3%
Poordad 2014 TURQUOISE-II	Nieleczeni uprzednio lub leczeni, z marskością wątroby	-	88,6% ^A 94,2% ^B
Zeuzem 2014 SAPPHIRE-II	Leczeni uprzednio, bez marskości wątroby	-	96,0%
Genotyp 1b			
Andreone – PEARL-II	Leczeni uprzednio, bez marskości wątroby	100%	96,6%
Ferenci 2014 PEARL-III	Nieleczeni uprzednio, bez marskości wątroby	99%	99,5%
Feld 2014 SAPPHIRE-I	Nieleczeni uprzednio, bez marskości wątroby	-	98,0%
Poordad 2014 TURQUOISE-II	Nieleczeni uprzednio lub leczeni, z marskością wątroby	-	98,5% ^A 100% ^B
Zeuzem 2014 SAPPHIRE-II	Leczeni uprzednio, bez marskości wątroby	-	96,7%

A – 12 tyg. leczenia; B – 24 tyg. leczenia; RBV - Rybawiryna

Źródło: opracowanie na podst. CADTH 2015 <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RC0632%20Holkira%20and%20Harvoni%20Final.pdf> (dostęp w dniu 27.03.2015).

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 88. Warunki finansowania leku Exviera ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Belgia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Cypr	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Czechy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Estonia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Francja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Grecja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Holandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Irlandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Litwa	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Łotwa	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Niemcy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Norwegia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowacja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowenia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	TAK	100 %	pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu F3 & F4 lub objawami pozawątrobowymi	NIE
Szwecja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Węgry	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	NIE	Proces refundacyjny w toku	Brak refundacji	NIE
Włochy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Exviera jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany w Szwajcarii w 100%. W ww. kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

Tabela 89. Warunki finansowania leku Viekirax ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Belgia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Bułgaria	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Cypr	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Czechy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Dania	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Estonia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Finlandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Francja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Grecja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Hiszpania	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Holandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Irlandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Islandia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Liechtenstein	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Litwa	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Luksemburg	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Łotwa	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Malta	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Niemcy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Norwegia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Portugalia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Rumunia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Słowacja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”



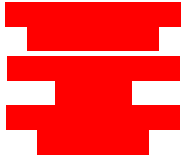
Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Słowenia	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Szwajcaria	TAK	100 %	pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu F3 & F4 lub objawami pozawątrobowymi	NIE
Szwecja	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Węgry	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE
Wielka Brytania	NIE	Proces refundacyjny w toku	Brak refundacji	NIE
Włochy	NIE	Brak refundacji	Brak refundacji	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Viekirax jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany w Szwajcarii w 100%. W ww. kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 90. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Oba wskazane leki należą do zaburzających bezpośrednio replikację wirusa HCV. Przeznaczone są do leczenia zakażeń genotypem 1 i 4 HCV na różnych etapach historii naturalnej, tj. do wyrównanej marskości włącznie. Skuteczność tej terapii sięga powyżej 90%, co jest nieosiągalne w przypadku dotychczasowych programów leczniczych NFZ. Bezspornym walorem tej terapii jest stworzenie możliwości zrezygnowania z łączenia tych leków z tzw. terapią standardową, czyli interferonem i rybawiryną.</p> <p>Stwarza to istotną szansę dla chorych, u których ta ostatnia terapia nie mogła być stosowana, a też dla tych, u których była ona nieskuteczna.</p> <p>Analiza farmakokinetyczna jednoznacznie przesądza o pozytywnej o cenie tych schematów terapeutycznych.</p>	-	Omawiana terapia z zastosowaniem Viekieraxu i Exviera powinna być finansowana ze środków publicznych.
	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność wyrażoną trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) sięgającą 95-100% u zakażonych genotypem 1 i 4, niezależnie od: <ul style="list-style-type: none"> zaawansowania włóknienia wątroby (w tym marskości) dotychczasowe niepowodzenia terapii opartej na interferonie genotypy IL-28B szczególnie wysoką skuteczność wnioskowana technologia wykazuje u zakażonych subgenotypem 1b, który występuje u 79% zakażonych HCV w Polsce. bardzo dobry profil bezpieczeństwa zdefiniowane potencjalne interakcje z innymi lekami 	Nie są mi znane powody dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	W mojej opinii jest to obecnie najbardziej skuteczna, zwłaszcza w zakażeniach genotypem 1b (79% wszystkich zakażeń HCV w Polsce) zarejestrowana w UE opcja terapeutyczna. Jednocześnie posiada profil bezpieczeństwa nieporównywalnie korzystniejszy niż dotychczas finansowane ze środków publicznych technologie oparte na interferonie alfa. Z tego względu finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest ze wszech miar uzasadnione.
	<p>Aktualnie ocenia się, że liczba osób zakażonych HCV w Polsce wynosi około 220 000 (z obecnym HCV-RNA). Skuteczność leków przeciwwirusowych dostępnych obecnie w ramach programu lekowego wynosi od 40 do 70%, w zależności od schematu i leczonej populacji chorych. Wprowadzenie kombinacji leków anti-HCV firmy AbbVie (Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir) i Exviera (dazabuwir) stanowi bardzo ważny krok w kierunku poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Leki te należą do kolejnej generacji inhibitorów enzymów HCV i w takim połączeniu (zależnie od genotypu) oraz z dodatkiem lub bez rybawiryny (zależnie od obecności lub nie marskości wątroby) zapewniają wysoką skuteczność przeciwwirusową. Ponadto ich stosowanie bez udziału interferonu pozwala na zastosowanie u osób, u których istnieją przeciwwskazania do podania interferonu lub, u których w przeszłości wystąpiły objawy nietolerancji interferonu wykluczające ponowne zastosowanie tego leku. Udowodniona w badaniach klinicznych</p>	Brak takich przyczyn	Terapia bezinterferonowa przy zastosowaniu wnioskowanej technologii stanowi dużą nadzieję dla dość licznej grupy pacjentów, którzy nie mogą być leczeni przy pomocy schematów zawierających interferon. Dotyczy to zwłaszcza chorych z zaawansowanym włóknieniem, dla których jedynym perspektywicznym ratunkiem może być przeszczep wątroby, przy czym przeszczep nie stanowi rozwiązania problemu wirusologicznego, gdyż wirus pozostaje w organizmie i ze zdwojoną siłą atakuje przeszczepiony narząd. Moim zdaniem ważne jest określenie dla kogo taka terapia jest przeznaczona. Oczywiście przy braku ograniczeń finansowych można przyjąć, że dla wszystkich, ale jeżeli względu

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>dobra tolerancja leków firmy AbbVie, pozwala na stwierdzenie, że leki te w sposób istotny poprawiają bezpieczeństwo terapii. Ich stosowanie nawet u chorych z marskością wątroby, w tym z niewydolnością wątroby (klasa B skali Childa-Pugh) daje dużą szansę na eradykację wirusa w tej populacji chorych, z un knięciem przeszczepu wątroby włącznie.</p> <p>Skuteczne leczenie zakażenia HCV jest uzasadnione nie tylko z medycznego punktu widzenia. Po uzyskaniu eradykacji zakażenia u osób z małym i umiarkowanym zaawansowaniem zmian włókniстых w wątrobie dochodzi do stopniowej regresji i pełnego powrotu do zdrowia. W tej grupie chorych praktycznie nie istnieje ryzyko (po uzyskaniu efektu wirusologicznego) rozwoju marskości i raka pierwotnego wątroby. Osoby te mogą pełnić wsze kie funkcje społeczne, mogą pracować i nie wymagają dodatkowej opieki zdrowotnej i socjalnej. Również w grupie osób z marskością, u dużego odsetka pacjentów skuteczne leczenie wirusologiczne pozwoli na uniknięcie konieczności terapii powikłań marskości, które prawie zawsze wymagają drogiego leczenia w warunkach szpitalnych oraz przeszczepu wątroby</p> <p>Ponadto możliwość zastosowania terapii bezinterferonowej u osób z innymi schorzeniami, co wśród chorych z zakażeniem HCV jest nader częste, pozwoli na eradykację wirusa i włączenie terapii chorób towarzyszących, dotychczas przeciwwskazanych z uwagi na obecność HCV (terapię immunosupresyjne, biologiczne, przeszczep szpiku itp.).</p>		<p>ekonomiczne nie pozwolą na szeroki zakres terapii to jej zastosowanie w wymienionych grupach, w których interferon nie może być stosowany jest koniecznością. Pozytywne doświadczenia z krajów, gdzie te leki są stosowane, a także, choć skromne (8 terapii) własne doświadczenia z programu wczesnego dostępu, w pełni potwierdzają konieczność finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.</p>
<p>Prof. Krzysztof Simon – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych</p>	<p>Argumenty za</p> <p>1.Kombinacja lekowa II generacji o silnej aktywności anty HCV(DAA II generacji) działająca na różne punkty repl kacji HCV, umożliwiająca w olbrzymim odsetku przypadków(95-100%) całkowita eliminacje zakażenia HCV-</p> <p>2.długo oczekiwana przez pacjentów i środowiska medyczne terapia zakażenia HCV w schemacie bez udziału Interferonu alfa(I-free) . Terapia przeznaczona (zarejestrowana) przeznaczona dla wszystkich osób zakażonych subgenotypem G1a HCV , G1b HCV oraz genotypem G4 HCV a szczególnie:</p> <p>a.u których istnieją p/wskazania kliniczne do stosowania schematów z udziałem PEGIFNalfa (np. zbyt zaawansowana choroba wątroby, istotne choroby współtowarzyszące w tym autoimmunologiczne, zespoły nakładania HCV/autoimmunologiczne zapalenie wątroby-PBC-PSC); dotyczy to ok.20-70% zakażonych HCV oczywiście w różnych grupach populacjach u których dotychczas leczenie HCV w ogóle było niemożliwe; prowadziło to do nieuchronnego zgonu lub w szczęśliwych sytuacjach do przeszczepienia wątroby z prawie 100 szansa na reinfekcję przeszczepionej wątroby.Aktualnie w moim własnym ośrodku na taka terapię oczekuje ponad 100 zakażonych HCV sic!</p> <p>b.u pacjentów zakażonych HCV przed i po przeszczepieniu narządowym w tym wątroby;</p> <p>c.u osób zakażonych HCV nie tolerujących leczenia schematami opartymi o IFN alfa;</p> <p>d.u osob u których w trakcie terapii zakażenia HCV schematami opartym o</p>	<p>1.każdy z tych leków nie nadaje się do samodzielnego stosowania</p> <p>2.możliwość leczenia jedynie pacjentów zakażonych HCV G1 i HCV G4; brak danych co do skuteczności w GHCV G2, HCVG3 i HCVG5 i HCVG6;</p> <p>3.niemożność stosowania u pacjentów z niewyrownaną funkcją wątroby;</p> <p>4.nniemożność stosowania u pacjentów z współtowarzyszącą chorobie wątroby przewlekłą chorobą nerek.</p>	<p>1.Kombinacja lekowa bezwzględnie konieczna;</p> <p>2.Powinna być jak najszybciej finansowana ze środków publicznych;</p> <p>3.Umożliwia leczenie pacjentów dotychczas u których niemożliwe było leczenie zakażenia HCV;</p> <p>4.Istotnie zwiększa też skuteczność terapii u pacjentów zakażonych HCVG1 i HCVG4 w porównaniu do kombinacji z PEGIFNalfa i RBV plus stare i nowe DAA; czyniąc zakażenie HCV w pełni! wyleczalnym.</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>IFN alfa wystąpiły objawy niepożądane wymagające przerwania terapii; e.u osob zakażonych HCV nieskutecznie leczonych dotychczas dostępnymi schematami terapeutycznymi z lub bez udziału IFNalfa; f.u wszystkich zakażonych genotypem HCV G 1 i G4</p> <p>3.kombinacja lekowa dobrze tolerowana o znikomej liczbie i nasileniu działań niepożądanych lub ubocznych (szczególnie w porównaniu z lekami DAA anty HCV pierwszej generacji : telaprewir,boceprewir).</p> <p>4.niewielka liczba interakcji lekowych: w praktyce zakazane podawanie z silnymi substratami i inhibitorami CYP3A4 inh bitormi cytochromow P-450 np. dziurawiec, pochodne karbamizepiny :</p> <p>6.łatwa doustna droga przyjmowania</p> <p>7.niewielka liczba tabletek dziennie; tylko 3 tabletki dziennie jeśli Viekirax podawany jest z Exviera (dotyczy to pacjentów z HCVG1) o ile nie trzeba dołączyć r bawiryny (marskość wątroby i zakażenie subgenotypem HCVG1a)</p> <p>8.krótki okres podawania: 12 tyg -przewlekłe zapalenie wątroby; do 24 tyg-marskość wyrównana);</p> <p>9.u pacjentów zakażonych HCVG4 możliwość stosowania jedynie Viekirax ale z ribawiryna</p> <p>8.lek zaakceptowany przez Międzynarodowe Towarzystwa Naukowe (EASL i AASLD) jako standard leczenia zakażenia HCVG1 i HCV G4 (opócz konkurencyjnego preparaty Harvoni firmy Gilead)</p> <p>9.eliminacja HCV zwiększa szanse pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby na zahamowanie progresji choroby-mraskości w stadium wyrównania do niewyrownania i zmniejszenie ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC) typowo w kłającego marskości wątroby, szczególnie pozapalna.</p>		
	<p>Od czasu rejestracji leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które można łączyć w schematy nie zawierające interferonu, pojawiła się niespotykana dotychczas możliwość terapii zakażenia HCV posiadającej bardzo korzystne cechy: niezmiernie wysoką skuteczność, dobry profil bezpieczeństwa oraz krótki czas trwania. Leczenie oparte na interferonie cechowała duża uciążliwość dla chorego: znaczna ilość zdarzeń niepożądanych (w tym poważnych), konieczność podawania leków w formie iniekcji, a także znacznie niższa skuteczność, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby.</p> <p>Terapia bezinterferonowa ombitaswirem/rytonawirem/ parytaprewirem oraz dazabuwirem +/- rybawiryną u chorych zakażonych genotypem 1 HCV lub ombitaswirem/rytonawirem/ parytaprewirem +/- rybawiryną u chorych zakażonych genotypem 4 HCV charakteryzuje się niezwykle wysoką skutecznością (blisko 100%) oraz niewielką ilością zdarzeń niepożądanych. (...). Skuteczność leczenia jest równie wysoka u chorych z niewielkim, jak i z bardzo zaawansowanym włóknieniem wątroby, u chorych uprzednio nieleczonych, jak i u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia opartego na interferonie.</p> <p>Terapia pozwala ponadto na eradykację wirusa HCV u chorych oczekujących na przeszczep lub po przeszczepieniu wątroby, co jest również ogromnym</p>	-	<p>Terapia bezinterferonowa ombitaswirem/ rytonawirem/ parytaprewirem +/- dazabuwirem +/- rybawiryną, jako terapia bezinterferonowa, jest długo wyczekiwaną technologią dającą szansę na wyleczenie dużej grupy chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu lub z nietolerancją interferonu dla których nie ma obecnie ZADNYCH możliwości leczenia przeciwwirusowego. Wielu z tych chorych ma zaawansowaną chorobę wątroby, a zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej bez interferonu mogłoby uratować ich zdrowie, a nawet życie. Wielu mogłoby w ten sposób uniknąć niezmiernie kosztownej transplantacji wątroby.</p> <p>Terapie bezinterferonowe powinny docelowo całkowicie zastąpić leczenie oparte na interferonie, jako mniej skuteczne i cechujące się znaczną ilością działań niepożądanych.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych terapii o skuteczności ok. 30% (...), podczas gdy terapie bezinterferonowe charakteryzują się skutecznością</p>

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	przełomem w tej grupie pacjentów. Technologia ta daje długo oczekiwaną możliwość leczenia chorym z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy przez wiele lat pozostawali bez żadnej opcji terapeutycznej. (...).		wynoszącą prawie 100% wydaje się być niezasadne. Wydane w ten sposób środki np. na dwulejkowe terapie pacjentów z genotypem C/T IL22B lub chorych z genotypem T/T IL28B i włóknieniem <F2 powinny jak najszybciej zostać przeznaczone na skuteczniejsze bezinterferonowe formy terapii.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2015 r., znak PLR.4600.256.2015.3.KB i PLR.4600.257.2015.3.KB dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 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.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane kod EAN: 8054083006888;
- Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane kod EAN: 8054083006499;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka.

Wnioskowane technologie nie były do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek.

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która zniży ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest terapia podstawowa, składająca się z interferonu pegylowanego alfa 2-a (PegINF alfa-2a) i rybawiryny (RBV) lub terapia trójlekowa składająca się z interferonu pegylowanego, rybawiryny oraz jednego z inhibitorów proteazy wirusowej boceprewiru (BOC) lub telapreprewiru (TVR).

Najnowsze wytyczne AASLD CASL oraz DVA (z 2015 r.) zalecają do podawania schematy z lekami nowej generacji, m.in. sofosbuwirem (SOF), symeprewirem (SMV), ledipaswirem (LDV) w różnych połączeniach. Według wytycznych CASL 2015, leczenie inhibitorami proteazy tj. boceprewirem czy telapreprewirem, nie jest dłużej zalecane (jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony).

Jednocześnie w Polsce aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia:

- Genotyp 1. Pacjenci nieleczeni: PegIFN α +RBV, BOC+PegIFN α + RBV, TVR+PegIFN α +RBV,
- Genotyp 1. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV,
- Genotyp 4. Pacjenci nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegIFN α +RBV.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV

Wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę schematu 3D \pm RBV nad terapią trójlekową z TVR, zarówno w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1a (schemat 3D+RBV), jak również 1b (schemat 3D oraz 3D+RBV) w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących SVR. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów nieleczonych:

- z genotypem 1a wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV – (pacjenci bez marskości) oraz 92% (pacjenci z wyrównaną marskością),
 - dla schematu 3D – (pacjenci bez marskości),
 - dla schematu 3D+RBV(24) – 93% (pacjenci z wyrównaną marskością),

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

- z genotypem 1b wynosił:
 - dla schematu 3D – [redacted] (pacjenci bez marskości),
 - dla schematu 3D+RBV – [redacted] (pacjenci bez marskości) oraz 100% (pacjenci z wyrównaną marskością),
 - dla schematu 3D+RBV(24) – 100% (pacjenci z wyrównaną marskością),
- z łagodnym włóknieniem wątroby (F0-F1) wynosił [redacted]
- z umiarkowanym włóknieniem wątroby (F2-F3) wynosił [redacted]

Wykazano IS przewagę schematu 3D+RBV nad terapią trójlekową z TVR, zarówno w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1a, jak również 1b w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących SVR. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej:

- z genotypem 1a wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV – [redacted] (pacjenci bez marskości) oraz 86% (pacjenci z wyrównaną marskością),
 - dla schematu 3D+RBV(24) – 95% (pacjenci z wyrównaną marskością),
- z genotypem 1b wynosił:
 - dla schematu 3D – [redacted] (pacjenci bez marskości),
 - dla schematu 3D+RBV – 97% (pacjenci bez marskości) oraz 98% (pacjenci z wyrównaną marskością),
 - dla schematu 3D+RBV(24) – 100% (pacjenci z wyrównaną marskością),
- z łagodnym włóknieniem wątroby (F0-F1) wynosił [redacted]
- z umiarkowanym włóknieniem wątroby (F2-F3) wynosił [redacted]

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów nieleczonych bez marskości wynosił:

- dla schematu 2D+RBV – [redacted] (pacjenci bez marskości),
- dla schematu 2D – [redacted] (pacjenci bez marskości).

W grupie chorych po niepowodzeniu terapii dwulekowej trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 100% pacjentów leczonych schematem 2D+RBV.

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 z koinfekcją HIV

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR (niezależnie od wcześniejszej historii leczenia) wynosił [redacted] w przypadku terapii 3D+RBV stosowanej przez 12 tyg. oraz [redacted] dla terapii trwającej 24 tyg. (różnica między grupami nie była IS).

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV po transplantacji

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR, w populacji pacjentów z nawrotem zakażenia po transplantacji wątroby, wynosił 97% w przypadku terapii 3D+RBV stosowanej przez 24 tyg.

Porównanie pośrednie

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 z koinfekcją HIV

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV wyniki porównania wskazują

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV po transplantacji

W populacji pacjentów po transplantacji wątroby wyniki porównania wskazują na

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpośrednie

Stosowanie schematu 3D+RBV w porównaniu z placebo wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ZN) ogółem, nudności, bezsenności, biegunki, świądu oraz astenii.

Ponadto wykazano, iż w porównaniu z terapią trójlekową z TVR:

- terapia 3D+RBV wiąże się z

- terapia 3D wiąże się z

Zarówno w populacji pacjentów nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii dwulekowej, ryzyko wystąpienia ZN ogółem było wyższe u chorych leczonych za pomocą schematów zawierających RBV niż bez RBV, jednocześnie ryzyko wystąpienia ciężkich ZN było niskie i porównywalne w obu grupach. Do najczęstszych ZN w trakcie terapii należały: zmęczenie, ból głowy, astenia, nudności, świąd, bezsenność, biegunka oraz wysypka.

W populacji pacjentów z koinfekcją HIV ryzyko wystąpienia ZN ogółem wynosiło 90% i 88% w trakcie 12 i 24 tyg. schematem 3D+RBV. Jednocześnie u żadnego z pacjentów nie obserwowano wystąpienia ciężkich ZN, a do najczęściej raportowanych ZN należały: zmęczenie, bezsenności, ból głowy oraz nudności.

W populacji pacjentów po transplantacji wątroby ryzyko wystąpienia ZN ogółem wynosiło 97%, z kolei ciężkich ZN – 6%. W tej grupie pacjentów najczęściej raportowano takie zdarzenia niepożądane, jak: zmęczenie, ból głowy, kaszel, nudności, bezsenność, biegunka, anemia oraz skurcz mięśni.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w populacji pacjentów nieleczonych zakażonych genotypem 1 HCV wykazano, iż stosowanie schematu:

- 3D+RBV w porównaniu z:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- 3D w porównaniu z:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej, zakażonych genotypem 1 HCV wykazano, iż stosowanie schematu:

- 3D+RBV w porównaniu z:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- 3D w porównaniu z:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

W populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 4 HCV wykazano, iż profil bezpieczeństwa schematu 2D±RBV jest korzystniejszy niż PegIFNα. Zarówno ZN ogółem, ciężkie ZN, jak również szczegółowe ZN, w tym: anemia, wysypka, świąd oraz nudności występowały częściej w trakcie terapii PegIFNα+RBV niż 2D±RBV.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania terapii produktem Viekirax+/-Exviera w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych z genotypem 1 i 4. Wyniki analizy zostały przedstawione z uwzględnieniem poziomu zwłóknienia wątroby (F0-F1, F2-F3, F4) oraz historii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni i pacjenci wcześniej nieleczeni).

Wyniki analizy ekonomicznej dla wszystkich analizowanych subpopulacji wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFNα + RBV/ BOC + PegIFNα + RBV/ PegIFNα + RBV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny, wiąże się jednak z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyjątkiem jest porównanie 3D+/-RBV do BOC + PegIFNα + RBV w populacji pacjentów z genotypem 1b z stanem zwłóknienia wątroby F4/CC gdzie terapia 3D+/-RBV uzyskuje większy efekt i generuje mniejsze koszty.

Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki w subpopulacji pacjentów z genotypem 1b. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez [redacted] pacjenci z genotypem 1b stanowią najliczniejszą grupę spośród wszystkich osób z populacji docelowej (genotyp 1 stanowi 79% wszystkich zakażeń wirusem HCV w Polsce, natomiast genotyp 1b stanowi 98% wśród pacjentów z genotypem 1).

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ wskazują, że stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFNα + RBV/ BOC + PegIFNα + RBV/ PegIFNα + RBV jest opłacalne (tj. ICUR <3x PKB *per capita*) w następujących subpopulacjach:

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 1a z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 51% do 64% w zależności od przyjętego porównania;
- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 1b z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** oraz z **wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 41% do 80%
- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 4 z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 62% do 78%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 1a z łagodnym zwłóknieniem wątroby** oraz z **umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 95% do 100%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 1b z łagodnym zwłóknieniem wątroby** oraz z **umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 95% do 99%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 88% do 96% tylko dla porównań z TVR + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 4 z łagodnym zwłóknieniem wątroby** oraz z **umiarkowanym zwłóknieniem wątroby** - przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 99% do 100%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 4 z wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym 59%, tylko dla wariantu z uwzględnieniem RSS

natomiast stosowanie schematu 3D/2D+/-RBV w porównaniu z terapią TVR + PegIFN α + RBV/ BOC + PegIFN α + RBV/ PegIFN α + RBV **nie jest opłacalne (tj. ICUR >3x PKB per capita)** w następujących subpopulacjach:

- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 1a z wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 15% do 28%
- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 1a z łagodnym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 19% do 49%, natomiast w przypadku porównania z telaprewirem przy uwzględnieniu RSS terapia staje się opłacalna
- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 1b z łagodnym zwłóknieniem wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 15% do 41%
- pacjentów **nieleczonych wcześniej z genotypem 4 z łagodnym zwłóknieniem wątroby** oraz z **wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym maksymalnie 0,8%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 1a z wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności mieszczącym się w przedziale od 10% do 45%
- pacjentów **leczonych wcześniej z genotypem 4 z wyrównaną marskością wątroby** – przy prawdopodobieństwie opłacalności wynoszącym 46%, tylko dla wariantu bez uwzględnienia RSS

W przypadku wyników z perspektywy wspólnej wnioski co do opłacalności są zgodne z przedstawionymi z perspektywy NFZ, za wyjątkiem:

- porównania terapii 3D+/-RBV z terapią TVR + PegIFN α + RBV pacjentów nieleczonych wcześniej z genotypem 1b z łagodnym zwłóknieniem wątroby, terapia 3D+/-RBV z uwzględnieniem RSS staje się terapią opłacalną
- porównania terapii 3D+/-RBV z terapią BOC + PegIFN α + RBV pacjentów leczonych wcześniej z genotypem 1a z wyrównaną marskością wątroby, terapia 3D+/-RBV z uwzględnieniem RSS staje się terapią opłacalną.

Wyniki badań MALACHITE I i MALACHITE II porównujące 3D \pm RBV z trójlekową terapią z TVR w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypem 1 HCV nie zostały opublikowane.

Dodatkowo ze względu na brak badań RCT w populacji pacjentów z genotypem 1 porównujących terapię 3D \pm RBV z terapią trójlekową z BOC oraz standardową terapią dwulekową (PegIFN α +RBV) wykorzystano wyniki porównania pośredniego, natomiast w przypadku populacji pacjentów z genotypem 4 ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną porównanie pośrednie ograniczono do tabelarycznego zestawienia wyników z poszczególnych badań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w 5-letnim horyzoncie czasu (od 2016 r. do 2020 roku) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Viekirax

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2” (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) oraz Exviera (dazabuwir) w terapii przeciwwirusowej dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax oraz Exviera stosowane są w skojarzeniu w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona: ombitaswir + parytaprewir/rytonawir (Viekirax) + dazabuwir (Exviera)+ rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + Exviera (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax + rybawiryna (terapia 2D+RBV).”

Kluczowe założenia:

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji, w której preparaty Viekirax/Exviera nie są refundowane a terapią stosowaną w grupie osób wcześniej nieleczonych jest terapia trójlekowa z TVR lub BOC, o ile pacjent spełnia kryteria włączenia do tej terapii określone w obowiązującym programie lekowym (genotyp 1, stopień włóknienia ≥ 2 , polimorfizm 28B T/T). W przeciwnym razie stosowana jest terapia dwulekowa PegIFN α +RBV. Dodatkowo, w przypadku niemożności zastosowania PegIFN stosowane są interferony rekombinowane lub naturalne. W przypadku terapii kolejnej linii przyjęto stosowanie terapii trójlekowej (BOC lub TVR).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” a terapią z wyboru będzie 3D±RBV/2D+RBV, jako najbardziej skuteczna. Dodatkowo uwzględniono, że leczeniem zostaną objęci chorzy, którzy w scenariuszu aktualnym nie otrzymywali leczenia ze względu na przeciwwskazania do terapii interferonowej bądź bez opcji terapeutycznej po zakończeniu wcześniejszych terapii.

Dodatkowe założenia:

- W analizie przyjęto założenie, że preparaty Viekirax oraz Exviera będą refundowane w ramach odrębnej grupy limitowej.
- W analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni są najbardziej efektywną terapią spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Oznacza to, że w pierwszej kolejności pacjenci stosować będą terapię 2D/3D±RBV. Jeżeli to nie będzie możliwe, pacjenci stosować będą terapię trójlekową (TVR lub BOC), a jeżeli to nie będzie możliwe, terapię dwulekową IFN+RBV.
- W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię 3D±RBV/2D+RBV.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatów Viekirax/Exviera obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją produktów Viekirax oraz Exviera w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W wariantcie podstawowym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie około [redacted] w pierwszym roku analizy, natomiast w kolejnych latach analizy wzrost całkowitych wydatków będzie niższy i wyniesie od około [redacted] do około [redacted] w zależności od roku analizy. W wariantcie minimalnym, prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie [redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym [redacted] w zależności od roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 7. „Uwagi do zapisów programu lekowego” – str. 120

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Najnowsze wytyczne AASLD CASL oraz DVA (z 2015 r.) jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 lub 4 wirusa HCV, wymieniają schematy zawierające m.in. parytaprewir, rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Viekirax oraz Exviera w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

NICE, zgodnie z informacją umieszczoną na stronie internetowej, jest w trakcie oceny schematu ombitaswir+parytaprewir/rytonawir±dazabuwir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C.

Na stronie HAS widnieje opinia Kolegium HAS wskazująca na dopuszczenie do obrotu preparatu Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 i 4 wirusa z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby \leq F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV). Ponadto Kolegium HAS dopuszcza do obrotu preparat Exviera (dazabuwir) w dawce 250 mg u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 z chorobą we wcześniejszym etapie (ze zwłóknieniem wątroby \leq F2 i bez pozawątrobowych manifestacji HCV).

Na stronie SMC widnieje informacja o planowanej ocenie preparatów Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych.

Na stronie CADTH zamieszczono wyniki przeglądu dowodów naukowych dowodzących skuteczność preparatu Holkira (parytaprewir/rytonawir/ombitaswir + dazabuwir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1a i 1b HCV.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 175–181
Chayama 2011	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. J Infect Dis 2011; 204(1):84-93.
Chlabicz 2008	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. Journal of Clinical Virology 2008; 42, 2, s. 156-159.
Ge 2009	Dongliang Ge, Jacques Fellay, Alexander J. Thompson, Jason S. Simon, Kevin V. Shianna, Thomas J. Urban, Erin L. Heinzen, Ping Qiu, Arthur H. Bertelsen, Andrew J. Muir, Mark Sulikowski, John G. McHutchison, Goldstein D.B., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, Nature 2009; 461, 399-401
Flisiak 2010	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;23(12):1213-7.
Ingot 2007	Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
Martinot-Peignoux 1995	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:4
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. , Viral hepatitis and HIV co-infection. Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15.
Stańczak 1999	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. J Hepatol 1999;31:574.
Strader 2005	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:S7–13
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1100-4
Szczekliki 2011	Szczekliki A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.
Analiza kliniczna	
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport
AASLD 2015	Wytyczne AASLD. Initial Treatment Of Hcv Infection. http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection
AASLD 2015	Wytyczne AASLD. Retreatment of persons in whom prior therapy Has failed. http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-persons-whom-prior-therapy-has-failed
CASL 2012	Wytyczne CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver., http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf
ChPL Incivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Incivo
DVA 2014	Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health, http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf
EASL 2014	Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C., http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf
PGE HCV 2014	Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014, http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf
VHMCN 2012	Wytyczne VHMCN. Assessment and management of patients with hepatitis C infection, http://www.hepcnet.scot.nhs.uk/attachments/152_HCV%20Treatment%20Guideline%202012.pdf
WGO 2013	Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C., http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf
WHO 2014	Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
DVA 2015	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment consideration from the department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Centre Program and the Office of Public health
CASL 2015	Myers RP, Shah H, Burak K I in, An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver, Can J Gastroenterol Hepatol Vol 29 No 1 January/February 2015
SAPPHIRE I	Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, i in. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. The New England Journal of Medicine. 2014; 370(17):1594–1603. Feld JJ. Raport do badania SAPPHIRE I (dane pufne dostepne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

PEARL III, PEARL IV	Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, i in. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without R bavirin for HCV. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014; 370(21):1983–1992.
	Ferenci P. Raport do badania PEARL III (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
PEARL IV	Bernstein D. Raport do badania PEARL IV (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
SAPPHIRE II	Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, i in. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with r bavirin. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2014; 370(17):1604–1614.
	Zeuzem S. Raport do badania SAPPHERE II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc
PEARL II	Andreone P. Raport do badania PEARL II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
	Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, i in. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. <i>Gastroenterology</i> . 2014; 147(1528-0012 (Electronic)):359–365
TURQUOISE II	Poordad F. Raport do badania TURQUOISE II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
	Poordad F, Hezode C, Trinh R, i in. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014; 370(21):1973–1982.
MALACHITE I	Luo Y. Malachite SVR4 results. (Dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
	Raport do badania MALACHITE I (dane pufne dostępne w AbbVie Polska).
	NCT01854697, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before (MALACHITE 1). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697?term=malachite&rank=1 .
MALACHITE II	Raport do badania MALACHITE II (dane pufne dostępne w AbbVie Polska).
	NCT01854528, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=malachite&rank=2
Lalezari 2014	Lalezari J, Sullivan G, Varunok P. Abbvie 3D Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients on Methadone or Buprenorphine. <i>Abbvie 3D Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients on Methadone or Buprenorphine</i> . 20th International AIDS Conference; lipiec 2014; Melberrn, Australia. 1–7.
	Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, i in. IFN-Free 3 DAA Regimen in HCV Genotype 1-Infected Patients On Methadone or Buprenorphine. <i>Topics in Antiviral Medicine</i> . 2014; 22:329.
	Lalezari J. Raport do publikacji Lalezari 2014 (dane pufne dostępne w AbbVie Polska). AbbVie Inc.
PEARL I	NCT01911845, An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911845
	Schnell G, Tripathi R, Beyer J, i in. Identification and treatment of multiple subtypes of HCV genotype 4 in the PEARL-I study with ombitasvir and ABT-450/r + ribavirin. <i>Hepatology</i> . 2014; 60:1146A–1147A.
	Hezode C, Marcellin P, Pol S, i in. Results from the phase 2 pearl-i study: Interferon-free regimens of ABT-450/R + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. <i>Journal of hepatology</i> . 2014; 60:S24.
	Pol S, Reddy KR, Hezode C. Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results. <i>Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results</i> . 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; listopad 2014; Boston, USA.
	Hezode C. Results from phase 2 PEARL I study: Interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without r bavirin in patients with HCV genotype 4 infection. Results from phase 2 PEARL I study: Interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without r bavirin in patients with HCV genotype 4 infection. <i>EASL- The International Liver Congress 2014 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver</i> ; kwiecień 2014; Londyn, UK. 1–10.
	Pol S, Reddy KR, Baykal T, i in. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. <i>Hepatology</i> . 2014; 60(1129A-1130A).
	Lawitz E, Hezode C, Varunok P, i in. Concordance of SVR12 with SVR4 and SVR24 in patients with chronic HCV genotype 1b treated with the interferon-and ribavirin-free ABT-450/r and ABT-267 regimen. <i>Hepatology</i> . 2014; 8:S169–170.
	Hezode C, T. Asselah, K. R. Reddy, T. Hassanein, M. Berenguer, K. Fleischer-Stepniewska, P. Marcellin, C. Hall, G. Schnell, T. Pilot-Matias, N. Mobashery, R. Redman, R. A. Vilchez, and S. Pol . 2015. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. <i>Lancet</i> .
TURQUOISE I	Wyles D, Sukowski MS, Eron JJ. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Co-infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin. <i>TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Co-infected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin</i> . 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; listopad 2014; Boston, USA.
	Wyles DL, Su kowski MS, Eron JJ, i in. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfectd patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. <i>Hepatology</i> . 2014; 60:1136A–1137A.
	Sulkowski M. High Response Rates with Triple-DAA Reigment in People with HCV and HIV: Abbvie 3D-ABT-450/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. High Response Rates with Triple-DAA Reigment in People with HCV and HIV: Abbvie 3D-ABT-450/ritonavir, ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. 20th International AIDS Conference; lipiec 2014; Me bern, Australia.
	Sulkowski, M. S., J. J. Eron, D. Wyles, R. Trinh, J. Lalezari, C. Wang, J. Slim, L. Bhatti, J. Gathe, P. J. Ruane, R. Elion, F. Bredeek, R. Brennan, G. Blick, A. Khatri, K. Gibbons, Y. B. Hu, L. Fredrick, G. Schnell, T. Pilot-Matias, R. Tripathi, B. Da Silva-Tillmann, B. McGovern, A. L. Campbell, and T. Podsadecki. 2015. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. <i>JAMA</i> 313:1223-1231.
CORAL I	Mantry P. CORAL I (M12-999): ABT-450/r/OMBITASVIR (ABT-267) + DASABUVIR (ABT-333) + RIBAVIRIN IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH RECURRENT HCV GENOTYPE 1

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

	INFECTION. CORAL I (M12-999): ABT-450/r/OMBITASVIR (ABT-267) + DASABUVIR (ABT-333) + RIBAVIRIN IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH RECURRENT HCV GENOTYPE 1 INFECTION. World Transplant Congress; lipiec 2014; San Francisco, USA.
	Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, i in. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. The New England Journal of Medicine. 2014;
Analiza ekonomiczna	
ERG 2011 - teleprevir	Baxter L, Harris P, Hartwell D et al. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, December 2011
NICE 2015 - simeprevir	NICE technology appraisal guidance 331. Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. 2015
ERG 2014 - sofosbuvir	Copley V, Frampton G, Pickett K, et al. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C, April 2014
Hartwell D 2014	Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L and Loveman E. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18(65).
ERG 2011 - boceprevir	Mendes D, White K, Cooper K et al. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, October 2011

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza kliniczna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 2.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza ekonomiczna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- Zal. 3. [REDACTED] Załącznik do Analizy ekonomicznej. Szczegółowe Wyniki Analizy – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting;
- Zal. 5. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna – VIEKIRAX/EXVIERA w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting.
- Zal. 6. [REDACTED] Załącznik do Analizy Ekonomicznej „Viekirax/Exviera w Terapii Przewlekłego Zapalenia Wątroby Typu C u Pacjentów z Genotypem 1 lub 4”. Uzupełnienie Analiz HTA Zgodnie z uwagami AOTMiT; Wersja 1.0; Kraków 2015; HTA Consulting
- Zal. 7. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2015.04.16)

Search	Query	Items found
#28	Search (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR Hepatitis C Virus[Title/Abstract]) OR HCV[Title/Abstract]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR hepacivirus[Title/Abstract]) AND (((("ABT-267" [Supplementary Concept]) OR ombitasvir[Title/Abstract]) OR ABT-267[Title/Abstract]) OR viekirax[Title/Abstract]) OR ((ABT-450/r OR ABT-450 OR paritaprevir OR ABT-450 [Supplementary concept] OR ABT-450 OR (ABT-450 AND ritonavir))) OR dasabuvir[Title/Abstract]) OR ABT-333 [Supplementary concept]) OR ABT-333[Title/Abstract]) OR Exviera[Title/Abstract]	62
#27	Search (((("ABT-267" [Supplementary Concept]) OR ombitasvir[Title/Abstract]) OR ABT-267[Title/Abstract]) OR viekirax[Title/Abstract]) OR ((ABT-450/r OR ABT-450 OR paritaprevir OR ABT-450 [Supplementary concept] OR ABT-450 OR (ABT-450 AND ritonavir))) OR dasabuvir[Title/Abstract]) OR ABT-333 [Supplementary concept]) OR ABT-333[Title/Abstract]) OR Exviera[Title/Abstract]	66
#26	Search Exviera[Title/Abstract]	0
#25	Search ABT-333[Title/Abstract]	17
#24	Search ABT-333 [Supplementary concept]	9
#23	Search dasabuvir[Title/Abstract]	30
#22	Search (ABT-450/r OR ABT-450 OR paritaprevir OR ABT-450 [Supplementary concept] OR ABT-450 OR (ABT-450 AND ritonavir))	58
#21	Search viekirax[Title/Abstract]	0
#20	Search ABT-267[Title/Abstract]	15
#15	Search ombitasvir[Title/Abstract]	36

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Search	Query	Items found
#14	Search "ABT-267" [Supplementary Concept]	16
#12	Search (((("Hepatitis C"[Mesh]) OR Hepatitis C Virus[Title/Abstract]) OR HCV[Title/Abstract]) OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR hepacivirus[Title/Abstract]	67673
#11	Search hepacivirus[Title/Abstract]	87
#10	Search "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]	17279
#8	Search HCV[Title/Abstract]	42072
#7	Search Hepatitis C Virus[Title/Abstract]	39331
#6	Search "Hepatitis C"[Mesh]	48913

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.04.16)

# ▲	Searches	Results
1	exp 'Hepatitis C virus/'	46146
2	HCV.mp.	64134
3	exp 'Hepatitis C/'	78477
4	exp 'Hepatitis C, chronic/'	78477
5	hepacivirus.mp.	546
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	109682
7	ombitasvir.mp. or ombitasvir/	154
8	ABT-267.mp.	167
9	viekirax.mp.	0
10	ABT-450/r or ABT-450.mp. or paritaprevir.mp. or (ABT-450 and ritonavir).mp.	366
11	dasabuvir.mp. or dasabuvir/	133
12	ABT-333.mp.	249
13	exviera.mp.	0
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	452
15	6 and 14	449

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.04.16)

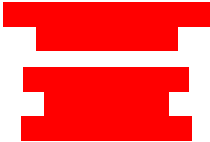


ID	Search	Hits
#1	"Hepatitis C Virus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1911
#2	HCV:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3020
#3	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2297
#4	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees	1361
#5	hepacivirus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1021
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	4266
#7	ombitasvir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#8	ABT-267:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#9	viekirax:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	ABT-450/r or ABT-450 or paritaprevir or (ABT-450 and ritonavir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

#11	dasabuvir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#12	ABT-333:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#13	Exviera:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	22
#15	#6 and #14	21

Zal. 8. Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich

Tabela 4. Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich
	<p>„Zgodnie z wynikami opublikowanych w roku 2011 największych polskich badań epidemiologicznych poświęconych zakażeniu HCV [Flisiak R i wsp. Eur J Gastr Hepatol 2011; 23: 1213-1217] przeciwciała anty-HCV są stwierdzane u 1,9% populacji, z czego HCV RNA jest obecne u 31%. Oznacza to całkowitą szacowaną liczbę około 200 tys. osób wykazujących aktywne zakażenie HCV, wyrażone obecnością HCV RNA, które z racji historii naturalnej zakażenia należy uznać za osoby z przewlekłym WZW C. Według danych Państwowego Zakładu Higieny roczna liczba wykrytych i zareportowanych przypadków (nie jest to równoznaczne z liczbą zachorowań) wynosiła w roku 2014 około 3550. Nieśpójność tych danych jest wynikiem utajonego przebiegu choroby ujawniającej się klinicznie dopiero w zaawansowanym stadium. Powoduje to że w przypadku braku programu wczesnego wykrywania zakażenia lub choroby rozpoznanie jest możliwe wyłącznie poprzez przypadkowe badanie laboratoryjne lub po wystąpieniu jawnej klinicznie późnej postaci choroby.</p> <p>Według najnowszych analiz poziom wykrywania nowych zakażeń w Polsce wynosi 20%. Jeżeli założymy, że wykrywalność na poziomie 20% odpowiada liczbie przypadków zareportowanych do PZH (3550 w 2014 roku), to szacowana faktyczna liczba zakażeń HCV wyniesie około 17750 osób rocznie. Zgodnie z danymi uzyskanymi od 12 324 chorych z 14 ośrodków prowadzących leczenie chorych zakażonych HCV odsetek kwalifikowanych od leczenia zakażonych genotypem 1 w latach 2003-2012 wynosił 79%, a genotypem 4 – 5%; razem 84% [Flisiak R. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HCV w Polsce. Medical Science Review – Hepatologia 2013; 13: 45-49.]. Oznacza to, że w szacowanej liczbie 17750 zachorowań rocznie, zakażenia genotypem 1 lub 4 HCV stanowią grupę 14910 osób.</p> <p>Z powyższych wyliczeń wynika, że całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii zgodnie z opisem technologii wynosi około 14910 chorych. Byłoby to jednak możliwe pod warunkiem zapewnienia 100% rozpoznawalności. Jak wspomniałem uprzednio szacunkowa rozpoznawalność w Polsce wynosi około 20%, co oznacza że do terapii mogłoby zostać zakwalifikowanych zgodnie z opisem technologii około 2982 osób. Należy jednak pamiętać, że w ostatecznym procesie kwalifikacji do leczenia włączanych jest zaledwie 80% chorych spośród spełniających kryteria, a to najczęściej ze względu na niemożność skontaktowania się z wcześniej zakwalifikowanym pacjentem, czy też odmowę rozpoczęcia kuracji w aktualnym okresie, lub chęć oczekiwania na nowsze formy leczenia. <u>Oznacza to że około 2400 chorych rocznie mogłoby kwalifikować się do rozpoczęcia terapii zgodnie z przedstawionym opisem technologii.</u>”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych</p>	<p>„Szacunki tego rodzaju zawsze mają wiele elementów spekulacji. Zakażonych czynnie replikujących HCV jest około 200-220 tys. Większość zakażeń jest nierozpoznanych. Liczbę pacjentów leczonych rocznie posiada NFZ (plus niewiele ka liczba pacjentów zakażonych HCV z zaawansowanymi chorobami wątroby leczona w ramach badań klinicznych terapiami szczególnie bezinterferonowych, których dotychczas nie finansuje NFZ, a rautującymi w praktyce życie).</p> <p>1. Ok. 20% (zakażonych HCV G1 - dominujący genotyp w Polsce i HCVG4 - rzadki genotyp) spełniających kryteria leczenia IFNalfa wyjściowo ma zaawansowaną chorobę wątroby wymagającą pilnego leczenia jak najbardziej skutecznym i bezpiecznym schematem terapeutycznym.</p> <p>2. 20-70% pacjentów w ogóle nie kwalifikuje się do leczenia schematami opartymi na IFNalfa z powodu zbyt zaawansowanej choroby wątroby lub schorzeń współistniejących</p> <p>Oceniam więc liczbę pacjentów z pkt 1. na ponad 400, liczbę pacjentów z pkt 2. na ok. 800-1000 w skali Polski (jeśli chodzi o mój Ośrodek na terapię I-free bezwzględnie ratującą życie u zakażonych HCV- różne genotypy - oczekuje aktualnie już ponad 100 osób i liczba ta systematycznie co tydzień o kilka osób narasta (nowo rozpoznani pacjenci ,pacjenci nieskutecznie leczeni schematami opartymi o IFNalfa, pacjenci nie nadający się wyjściowo do terapii schematami opartymi o IFNalfa).”</p>
	<p>„Zobiektywizowanie liczby zakażonych HCV, którzy powinni być włączeni do tej terapii jest trudne, gdyż nie dysponujemy zwłaszcza liczbą osób zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV, którzy nie mogli być włączeni do terapii standardowej ze względu na przeciwwskazania do interferonu. Odrębną grupą pacjentów są pacjenci leczeni dotychczas nieskutecznie. Należy przyjąć, że jeżeli cena tej terapii będzie znacznie odbiegała od kosztów dotychczas stosowanych, to możliwość terapii zostanie ograniczona do przypadków o największym zaawansowaniu choroby. W konsekwencji liczba leczonych może sięgać od kilkuset do 2-3 tysięcy pacjentów rocznie (zależnie od ceny).”</p>
	<p>„Liczba osób zakażonych HCV (z obecnym HCV-RNA) jest zgodnie oceniana na 200-220 000. Ta wartość powinna być brana pod uwagę a nie liczba osób z obecnym anty-HCV, gdyż leczenie dotyczy tylko pacjentów wiremicznych. [...] Oczywiście jest to prognozowana ogólna liczba osób z czynnym zakażeniem na podstawie wyników</p>



„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej na podstawie stanowisk eksperckich
[REDACTED]	<p>uzyskanych w dużych badaniach epidemiologicznych. Zgodnie uważa się, że spośród tych osób dotychczas zdiagnozowano około 15%, czyli około 30 000. Część z tych osób poddano już terapii na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Dodatkowo rocznie rozpoznaje się około 3 000 nowych zakażeń.</p> <p>Jeżeli chodzi o kryteria kwalifikacji do programu dla wnioskowanej technologii niejasny jest spójnik lub pomiędzy częścią 1.1.4 a 1.1.5. Wyrażenie lub traktowane dosłownie pozwalałoby na leczenie całej populacji pacjentów spełniających kryteria wymienione w punktach 1.1.1 do 1.1.4, czyli zakażeni HCV z pierwszym stopniem włóknienia. W takim wypadku nie ma sensu przytaczanie późniejszych definicji przeciwwskazań i nietolerancji interferonu. Przy takim założeniu liczba „kandydatów” do terapii wyniesie około 20.000. Jeżeli natomiast za kryterium uzupełniające (prawidłowy spójnik i, ewentualnie oraz) przyjmujemy wymienione od punktu 1.1.5 kryteria, to liczba takich pacjentów może wynosić około 2-2,5 tysiąca (przy założeniu wykrycia w chwili obecnej około 15% ogółu zakażonych). Podkreślam, że są to wartości szacunkowe oparte na danych literaturowych i wiedzy własnej dotyczące jedynie pacjentów dotychczas zdiagnozowanych. [...]”</p>
[REDACTED]	<p>1850 osób ze wskazaniem do terapii podanym na początku formularza, 360 nowych przypadków w ciągu roku .</p> <p>1200 osób, u których technologia była stosowana po objęciu refundacją.</p>

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce																																																			
[REDACTED]	Polska Grupa Ekspertów HCV w standardach leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C rekomenduje zastąpienie terapii tradycyjnych nowoczesnymi schematami leczenia (Przegl. Epidemiol, 2014;68:571-576).																																																			
[REDACTED]	<p>Poniżej znajduje się zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2014 [Halota W Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74], które są najbardziej dostosowane do Polskich realiów. Rekomendacje EASL i AASLD zalecają te same innowacyjne technologie lecz u szerszej grupy chorych. Należy jednak podkreślić, że ze względu na rejestrację EMA i FDA dwóch nowych technologii, w tym wnioskowanej, które znacznie rozszerzają możliwości stosowania bezpiecznej i skutecznej terapii bezinterferonowej, PGE-HCV aktualnie pracuje na aktualizacją rekomendacji.</p> <p>Tabela 1 Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach</p> <table border="1" data-bbox="497 547 1796 807"> <thead> <tr> <th>Grupy leków</th> <th>Klasy</th> <th>Leki</th> <th>dawkowanie podstawowe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)</td> <td>Inh bitory NS3 (proteazy)</td> <td>Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),</td> <td>2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.</td> </tr> <tr> <td>Inh bitory NS5B (polimerazy)</td> <td>Sofosbuwir (SOF)</td> <td>400 mg/dz.</td> </tr> <tr> <td>Inh bitory NS5A</td> <td>Daklataswir (DCV)</td> <td>60 mg/dz.</td> </tr> <tr> <td>Interferony</td> <td>Interferony Pegylowane alfa (PegIFNα)</td> <td>PegIFNα2a PegIFNα2b</td> <td>180 μg/tydz. 1,5 μg/kg/tydz.</td> </tr> <tr> <td>Inne</td> <td></td> <td>Rybawiryna (RBV)</td> <td>1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 2 Opcje terapeutyczne w leczeniu zakażeń poszczególnymi genotypami HCV</p> <table border="1" data-bbox="497 836 1796 1417"> <thead> <tr> <th>Genotyp</th> <th>Populacja</th> <th>Leki</th> <th>Czas terapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1</td> <td>Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFNα+RBV</td> <td>BOC+PegIFNα+RBV TVR+PegIFNα+RBV SOF+PegIFNα+RBV SMV+PegIFNα+RBV DCV+PegIFNα+RBV</td> <td>28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)</td> </tr> <tr> <td>•Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFNα+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)</td> <td>SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV</td> <td>12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>Nieleczeni</td> <td>PegIFNα+RBV</td> <td>16-24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>•Nieskuteczność PegIFNα+RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby</td> <td>SOF+PegIFNα+RBV</td> <td>12 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)</td> <td>SOF+RBV</td> <td>12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>Nieleczeni</td> <td>PegIFNα+RBV</td> <td>16-24 tyg.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>•Nieskuteczność PegIFNα+RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby</td> <td>SOF+PegIFNα+RBV</td> <td>12 tyg.</td> </tr> </tbody> </table>	Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inh bitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.	Inh bitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.	Inh bitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.	Interferony	Interferony Pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.	Inne		Rybawiryna (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg	Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii	1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	BOC+PegIFN α +RBV TVR+PegIFN α +RBV SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)	•Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFN α +RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.	2	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.	•Nieskuteczność PegIFN α +RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.	3	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	12 tyg.	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.		•Nieskuteczność PegIFN α +RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.
Grupy leków	Klasy	Leki	dawkowanie podstawowe																																																	
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA-Direct Acting Antivirals)	Inh bitory NS3 (proteazy)	Boceprewir (BOC), Telaprewir (TVR), Symeprewir (SMV),	2400 mg/dz. w 3 dawkach 2250 mg/dz. w 2 dawkach 150 mg/dz.																																																	
	Inh bitory NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz.																																																	
	Inh bitory NS5A	Daklataswir (DCV)	60 mg/dz.																																																	
Interferony	Interferony Pegylowane alfa (PegIFN α)	PegIFN α 2a PegIFN α 2b	180 μ g/tydz. 1,5 μ g/kg/tydz.																																																	
Inne		Rybawiryna (RBV)	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg																																																	
Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii																																																	
1	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN α +RBV	BOC+PegIFN α +RBV TVR+PegIFN α +RBV SOF+PegIFN α +RBV SMV+PegIFN α +RBV DCV+PegIFN α +RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)																																																	
	•Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFN α +RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.																																																	
2	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.																																																	
	•Nieskuteczność PegIFN α +RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.																																																	
3	Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	12 tyg.																																																	
	Nieleczeni	PegIFN α +RBV	16-24 tyg.																																																	
	•Nieskuteczność PegIFN α +RBV •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby	SOF+PegIFN α +RBV	12 tyg.																																																	

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Ekspert	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce			
		Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3)	SOF+RBV	24 tyg.
		Nieskuteczność terapii trójlekowej lub SOF+RBV	SOF+DCV+/-RBV	24 tyg.
	4	Dotychczas nieleczeni lub nawrót po terapii PegIFN+RBV	SOF+PegIFN+RBV SMV+PegIFN+RBV DCV+PegIFN+RBV	12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 24 tyg. (w tym 12-24 tyg. DCV)
		<ul style="list-style-type: none"> •Częściowy lub całkowity brak odpowiedzi na PegIFN+RBV lub leczenie trójlekowe z IFN, •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby, •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3) 	SOF+SMV+/-RBV SOF+DCV+/-RBV SOF+RBV	12 tyg. 24 tyg. 24 tyg.
	5 i 6	Nieleczeni oraz z nieskuteczną uprzednią terapią	SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.
		<ul style="list-style-type: none"> •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN (tabela 2 i 3), •Zaawansowane włóknienie (F4) lub wywiad niewyrównania funkcji wątroby 	SOF+RBV	24 tyg.
	1,2,3,4,5,6	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF+RBV	do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.
	1,3,4,5,6	Po przeszczepieniu wątroby	SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.
2	SOF+RBV		12-24 tyg.	
1,4	SOF+SMV+/-RBV		12-24 tyg.	
	<p>Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV, której mam zaszczyt być członkiem, nie ma jednego rekomendowanego schematu terapeutycznego. Decyzja o wyborze terapii zależy od wielu czynników, takich jak zaawansowanie włóknienia oraz odpowiedź na wcześniejszą terapię. Zależy także od cech indywidualnych pacjenta, chorób współistniejących itp.</p> <p>Leczenie chorych dotychczas nieleczonych i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN z RBV powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej jeden z leków z grupy DAA – Boceprewir, Telaprewir, Sofosbuwir, Simeprewir, Daklataswir oraz jeden z interferonów pegylowanych alfa: PegIFN2a lub PegIFN2b i rybawiryne.</p> <p>Terapia bez interferonu jest zalecana w przypadku całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie trójlekowe lub terapię dwulekową PegIFN z Rybawiryne, a także u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F4) lub obecnością w wywiadzie niewyrównanej funkcji wątroby. Taka terapia jest również zalecana w przypadku przeciwwskazania lub nietolerancji interferonu.</p> <p>Potwierdzoną skuteczność posiadają skojarzenia:</p> <p>Sofosbuwir + Symeprewir +/- Rybawiryne przez 12 tygodni, Sofosbuwir + Daklataswir +/- Rybawiryne przez 24 tygodnie, Sofosbuwir + Ledipaswir przez 12 tygodni Dasabuwir + Ombitaswir + ABT-450/r +/- Rybawiryne przez 12 tygodni</p> <p>Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarska A, i wsp., Przegl. Epidemiol. 2014;68(3),476-74</p>			
Prof. Krzysztof Simon – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Zakaźnych	Brak terapii bezinterferonowej anty HCV w Polsce			
	-			

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Zal. 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”

Tabela6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (załącznik B.2.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Boceprevirum	Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990 896325	1113.1, inh bitory proteazy - boceprevir	13 433,6	14 105,28	14 105,28	bezpłatne	0
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp.a 1 ml	5909990 861118	1024.1, Interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	47,52	49,9	49,9	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465316	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	95,04	99,79	99,79	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990 465415	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	142,56	149,69	149,69	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990 858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990 858217	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768 001013	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	405	425,25	425,25	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990 881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990 881260	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990 984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	698,24	698,24	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	5909990 984817	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991 039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	311,85	311,85	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991 039219	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	712,8	748,44	748,44	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991 039318	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991 039417	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	891	935,55	935,55	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991 039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatne	0

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990 043798	1075.0, Ribavirinum	1 261,98	1 325,08	1 324,9	bezpłatne	0
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990 996223	1075.0, Ribavirinum	1 893,02	1 987,67	1 987,34	bezpłatne	0
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990 999828	1075.0, Ribavirinum	1 577,26	1 656,12	1 656,12	bezpłatne	0
Telaprevirum	Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990 916436	1113.2, inh bitory proteazy - telaprewir	9 838,8	10 330,74	10 330,74	bezpłatne	0

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 09.03.2015 r.)