

## Rekomendacja nr 57/2015

z dnia 25 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:  
Sovaldi, sofosbuwir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek,  
w ramach programu lekowego: „Leczenie Sofosbuwirem  
przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2,  
3, 4, 5, lub 6 HCV (ICD-10 B.18.2)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sovaldi, sofosbuwir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek, kod EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego: „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją sofosbuwiru w ocenianym wskazaniu.

Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Dotychczas prowadzone badania bazują na punkcie końcowym związanym z brakiem wirerii we krwi pacjenta po zdefiniowanym czasie od zakończenia leczenia (12 / 24 tyg.), oznaczanym jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej - SVR. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości porównujących w sposób bezpośredni leczenie zakażenia HCV z genotypem 2 lub 3 przy pomocy sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową oraz względem PLC wykazano, że zastosowanie sofosbuwiru wiąże się z istotnie wyższą szansą uzyskania SVR, po 12 tygodniach leczenia (odpowiednio u 97 i 93% pacjentów). W przypadku pozostałych genotypów wirusa (4, 5 i 6) brak jest badań porównujących bezpośrednio sofosbuwir ze standardową terapią dwulekową (z wykorzystaniem pegIFN $\alpha$  oraz RBV) a uzyskane wyniki pochodzą z analiz pośrednich, wskazujących, że stosowanie sofosbuwiru pozwala na uzyskanie SVR u wysokiego odsetka pacjentów (u ponad 90% wśród pacjentów nieleczonych i u ponad 80% u pacjentów z niepowodzeniem dotychczasowej terapii).

Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy nie wystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest także danych wskazujących na wpływ sofosbuwiru

na kliniczne punkty końcowe (clinical endpoints), takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. W kontekście możliwego nawrotu / reinfekcji dane dla sofosbuwiru pozostają niejednoznaczne, nie tylko z uwagi na rozbieżności pomiędzy danymi źródłowymi a tymi prezentowanymi przez wnioskodawcę, ale także z uwagi na sposób ich prezentacji, który nie rozgraniczał nawrotu od braku uzyskania SVR. Wskazać należy, że populacja w przedstawionych dowodach naukowych nie pokrywała się z tą, w której lek miałby być refundowany, w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej.

Zaproponowany instrument podziału ryzyka istotnie wpływa na efektywność kosztową wnioskowanej technologii medycznej i obniżenie wydatków płatnika związanych z refundacją leku Sovaldi, jednak jego budowa nie redukuje niepewności płatnika dotyczących rzeczywistych wydatków związanych z pozytywną decyzją refundacyjną, natomiast brak zastosowania RSS czyni ocenianą technologię w wybranych porównaniach kosztowo nieefektywną. W przypadku leczenia WZW C, wobec powyższych wątpliwości istotne jest uzależnienie finansowania przedmiotowych terapii od odpowiedzi na leczenie w oparciu o SVR12 i/lub SVR24 uzyskany w praktyce klinicznej.

Ponadto, w opinii Prezesa wpływ na dalsze wnioskowanie o zasadności stosowania i finansowania przedmiotowych terapii może mieć fakt planowania na drugą połowę 2015 r. przygotowania raportu dotyczącego oceny nowych terapii w leczeniu zakażeń wirusem HCV w ramach EUnetHTA rapid assessment (REA). Ocenie mają być poddane następujące leki: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir i ledaspiwir, ombitaswir, parytaprewir, rytonawir and dazabuwir i/lub kombinacje tych produktów.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Sovaldi, sofosbuwir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek, kod EAN: 5391507140975, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi ████████ PLN.

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

### **Problem zdrowotny**

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) jest wywoływane przez wirus HCV (ang. *hepatitis C virus*), który wpływa na proces apoptozy hepatocytów, a jego białka na procesy onkogenezy. Istnieje sześć głównych genotypów (odmian) wirusa. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 zgodnie z danymi dla lat 2011-2012 przedstawionymi w publikacji Panasiuk 2013 jego obecność stwierdzono u 85,6% ogółu zakażonych, drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3 – 8,4% zakażonych, natomiast genotypem 4 zakażonych jest 4,7% chorych. Odsetki dla genotypu 2 i 5 były w tych latach na poziomie zerowym. Liczba pacjentów reprezentujących typ mieszany zakażenia była znikoma (1,2%).

Okolo 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem HCV (określa się ją ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstruje żadnych objawów przedmiotowych. Jeśli takie objawy nawet wystąpią, to z uwagi na swoją niespecyficzność utrudniają i opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W ostrym zakażeniu wirusem HCV odnotowuje się samoistne ustąpienie zakażenia (w 15-50% przypadków w zależności od genotypu wirusa), jednak u większości osób rozwijają się postaci przewlekłe, będąca przyczyną poważnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak: marskość wątroby (włóknienie prowadzące do niewydolności tego narządu w ciągu około 20 lat), rak wątrobowo-komórkowy (zapadalność 2-4% osób rocznie) i zgon. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego systematycznemu wzrostowi ulega liczba zgonów spowodowanych HCV. W 2012 r. w Polsce zmarło z tego powodu 217 osób. Przekłada się to na umieralność równą 0,56 na 100 tys. osób. Liczba zgonów spowodowanych nowotworem wątroby (C22) w 2011 r. według Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła 1 941, a w 2012 – 2 027. Przy czym należy wskazać, że nie ma informacji jaki odsetek tych zgonów związany jest z infekcją HCV. Dodać należy, że liczba nowych zakażeń HCV w Europie i USA nadal wzrasta, co może być związane, choć nie musi, z lepszą dostępnością testów diagnostycznych.

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

#### Szacowana wielkość populacji

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

#### **Alternatywna technologia medyczna**

W ramach aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) refundacją objęte są:

- monoterapie interferonami pegylovanymi alfa (PegIFN $\alpha$ ), interferony rekombinowane alfa, interferon naturalny;
- terapie skojarzone interferonami alfa z rybawiryną (RBV);

terapię trójlekową: PegIFN $\alpha$ +RBV z telaprevirem (TPV), PegIFN $\alpha$ +RBV z boceprevirem (BOC), PegIFN $\alpha$ +RBV z symeprevirem. W Polsce we wnioskowanym wskazaniu dotychczas finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) było wyłącznie leczenie skojarzone z wykorzystaniem różnego rodzaju interferonów i rybawiryny (IFN $\alpha$  i RBV), które stosuje się przez:

- 24 tyg. w przypadku genotypów o stosunkowo dużej podatności na leczenie (GT2 oraz GT3),
- 48 tyg. w przypadku genotypów cechujących się wysokim poziomem oporności (GT1 oraz GT4, 5, 6).

Zgodnie z aktualnym PL (od 1 maja 2015 r.) lek Olisio (symeprewir) może być stosowany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i pegylovanym interferonem alfa u pacjentów z genotypem 4 HCV:

- a) wcześniej nieleczonych albo
- b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylovanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo
- c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo

- d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu) albo
- e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Sovaldi jest lekiem bezpośrednio działającym przeciwwirusowo (DAA); w swoim składzie zawiera sofosbuwir (SOF), który jest prolekiem nukleotydowym. Po podaniu doustnym sofosbuwir jest wchłaniany i podlega rozległemu metabolizmowi pierwszego przejścia wątrobowemu i jelitowemu. Wewnątrzkomórkowy hydrolityczny rozpad proleku katalizowany przez enzymy, prowadzi do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu nukleozydowego – urydyny (GS-461203) – inhibitora polimerazy RNA wirusa. Włączenie urydyny w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza.

Produkt Sovaldi, zgodnie z jego rejestracją, jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie sofosbuwiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną (SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV) lub w terapii skojarzonej z rybawiryną (SOF + RBV) u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C oraz ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$ . wg skali Scheuer'a zakażonych wirusem o genotypie 2, 3, 4, 5 lub 6 (GT2–6), u których: dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego (I linia leczenia) lub wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem, w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”.

PL definiuje schematy terapii z udziałem SOF:

- Terapia dwulekowa (SOF + RBV):
  - u pacjentów z genotypem 4, 5 lub 6 z przeciwwskazaniami do pegIFN
  - u pacjentów z genotypem 2 lub 3
- Terapia trójlekowa (SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV):
  - u pacjentów z genotypem 3, 4, 5 lub 6 bez przeciwwskazań do pegIFN.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę kliniczną sofosbuwiru, w zależności od genotypu HCV, oparto na następujących dowodach naukowych:

a) genotyp 2 i 3 HCV

- 5 badaniach fazy III:
  - Chulanov 2014 (16 tyg SOF + RBV vs 24 tyg SOF + RBV) - obserwacja do 40 / 48 tyg., populacja 127 osób, ocena jakości 2/5 pkt w skali Jadad
  - FISSION (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg PegIFN +RBV) - obserwacja do 24 / 36 tyg., populacja 499 osób, ocena jakości 3/5 pkt w skali Jadad
  - FUSION (12 tyg SOF+RBV + 4 tyg placebo vs 24 tyg SOF+RBV) - obserwacja do 24 / 28 tyg., populacja 201 osób, ocena jakości 4/5 pkt w skali Jadad
  - POSITRON (12 tyg SOF+RBV vs placebo) - obserwacja do 24 tyg., populacja 278 osób, ocena jakości 4/5 pkt w skali Jadad
  - VALENCE (12 tyg SOF+RBV ) z GT3 HCV przedłużono terapię do 24 tyg) vs placebo (w trakcie badania zaproponowano inne formy leczenia) - obserwacja do 24 / 36 tyg., populacja 419 osób, ocena jakości 4/5 pkt w skali Jadad
- 4 badaniach fazy II:
  - ELECTRON 12 tyg (SOF + RBV) z trzema różnymi schematami trojlekowymi (SOF + RBV + PegIFN), różniącymi się długością podawania PegIFN) - obserwacja do 36 tyg., populacja 40 osób, ocena jakości 3/5 pkt w skali Jadad
  - LONESTAR2 (12 tyg SOF + RBV + PegIFN) - obserwacja do 24 tyg., populacja 47 osób, ocena jakości 6/8 pkt w skali NICE
  - PROTON (12 tyg SOF + RBV + PegIFN) - obserwacja do 36 tyg., populacja 73 osoby, ocena jakości 4/5 pkt w skali Jadad
  - QUANTUM (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV) - obserwacja do 24 / 36 tyg., populacja 50 osób, ocena jakości 4/5 pkt w skali Jadad

b) genotyp 4 HCV:

- 2 badaniach fazy III:
  - Esmat 2014 (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV) - obserwacja do 36 / 48 tyg., populacja 103 osoby, ocena jakości 2/5 pkt w skali Jadad
  - NEUTRINO (12 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV) - obserwacja do 24 tyg., populacja 327 osób, ocena jakości 7/8 pkt w skali NICE
- 2 badaniach fazy II:
  - ATOMIC (24 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV) - obserwacja do 36–48 tyg., populacja 332 osoby, ocena jakości 3/5 pkt w skali Jadad
  - Ruane 2014 (12 tyg SOF+RBV vs 24 tyg SOF+RBV) - obserwacja do 24 / 36 tyg., populacja 60 osób, ocena jakości 3/5 pkt w skali Jadad

c) genotyp 5 lub 6 HCV (populacja pacjentów po transplantacji wątroby):

- 1 badaniu fazy III – NEUTRINO (12 tyg SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV) – j.w.
- 1 badaniu fazy II – ATOMIC (24 tyg SOF+ PegIFN $\alpha$  + RBV pacjenci arbitralnie włączeni) – j.w.

Oceny skuteczności terapii standardowej wnioskodawca dokonał w oparciu o:

- 3 badania zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN $\alpha$  z IFN $\alpha$  rekombinowanym (rIFN $\alpha$ ) (oba w skojarzeniu z RBV),
- 3 badania porównujące bezpośrednio PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b (oba w skojarzeniu z RBV),
- 3 badania zaprojektowane w celu porównania skuteczności PegIFN $\alpha$  z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (SOF lub DTV).

### Skuteczność kliniczna

Wytyczne kliniczne wskazują, że prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C jest punkt końcowy dot. trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. Sustained Virological Response, SVR), zdefiniowany jako brak wirerii (HCV RNA niewykrywalne w surowicy krwi) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12) lub po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24). W większości prac oceniających SOF główny punkt końcowy dotyczący skuteczności stanowiła SVR12. Wobec powyższego w niniejszej rekomendacji ograniczono się do przedstawienia wyników dot. SVR.

#### *Populacja pacjentów z genotypem 2 HCV*

W subpopulacji pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT2 HCV możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego pomiędzy ocenianą interwencją (SR12 - 12-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir i rybawiryne), a terapią standardową (PR24 - 24-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryne). Wyniki porównania wskazują na: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej wśród pacjentów leczonych schematem SR12 w porównaniu ze standardową terapią dwulekową (RB = 1,25 [1,09; 1,43]).

Skuteczność SOF w zarejestrowanym schemacie terapeutycznym (SR12) w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu, oceniono poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego. Wśród pacjentów leczonych SOF uśredniony odsetek osiągających SVR12 wynosił 88% natomiast, wśród pacjentów niepoddanych terapii przeciwwirusowej u żadnego z nich nie odnotowano wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

W grupie pacjentów nietolerujących, niekwalifikujących się lub niechętnych leczeniu INF (zarówno dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) poddanych leczeniu z wykorzystaniem SOF (schemat SR12 zgodny z ChPL) odnotowano: istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (RB = 64,59 [4,12; 1012,87]), wysoki wskaźnik SVR (93%) po 12 tyg. od zakończenia terapii.

#### *Populacja pacjentów z genotypem 3 HCV*

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24 - 24-tygodniowy schemat zawierający sofosbuwir i rybawiryne): charakteryzuje się najwyższą skutecznością spośród dostępnych opcji terapeutycznych pozwalając na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR24) oszacowano na 64%.

W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SPR12 oraz SR24): pozwala na osiągnięcie SVR12 u 80% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0%.

#### *Populacja pacjentów z genotypem 4 HCV*

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL - 12-tygodniowy schemat

zawierający sofosbuwir, pegylowany interferon i rybawiryne) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 92% pacjentów, RBV (schemat SR24 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 95% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 53%.

W ramach porównania pośredniego stwierdzono także, że u chorych, u których wcześniejsza terapia nie przyniosła efektu SOF podawany w schemacie zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (SR24) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 87% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji odsetek pacjentów osiągających SVR w wyniku braku terapii przeciwwirusowej wynosi 0% (wynik dla populacji zakażonej GT2–3, przy czym przyjęto założenie, iż nie ma przesłanek, iż odpowiedź na brak leczenia przeciwwirusowego może różnić się w zależności od genotypu wirusa wywołującego chorobę).

#### *Populacja pacjentów z genotypem 5-6 HCV*

W ramach porównania pośredniego stwierdzono, że u chorych dotychczas nieleczonych SOF podawany w skojarzeniu z: PegIFN i RBV (schemat SPR12 zgodny z ChPL) pozwala na osiągnięcie SVR12 u 98% pacjentów, podczas gdy w tej samej populacji skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem dwulekowej terapii standardowej (PR48) oszacowano na 50%. Nie odnaleziono badań umożliwiających analizę porównawczą w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

#### Nawrót choroby

##### *Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo:*

- w populacji pacjentów z genotypem 2 HCV nawrót choroby po zakończeniu terapii raportowano wyłącznie w badaniu POSITRON i dotyczył on 5% pacjentów uzyskujących odpowiedź po zakończeniu terapii.
- w przypadku pacjentów z genotypem 3 (badania Electron, Valence) u żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby.
- u żadnego pacjenta z genotypem 4 HCV (Ruane 2014 nie odnotowano nawrotu choroby. Brak danych dotyczących nawrotu choroby w badaniach (Atomic i Neutrino).

##### *Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej:*

- w populacji pacjentów z genotypem 3 HCV nawrót choroby po zakończeniu terapii raportowano u 9% chorych (Lonestar-2).
- w populacji zakażonej genotypem 4 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia nawrót raportowano u 13% chorych po zakończeniu terapii (Ruane 2014).
- u 47% (47 ze 100 pacjentów) pacjentów z genotypem 2/3 w badaniu Fusion po zastosowaniu terapii SOF+RBV 12 tyg. wystąpił nawrót choroby, jednak brak szczegółowych informacji odnośnie występowania ww. nawrotów z podziałem na genotyp 2 lub 3.
- w badaniu Lonestar 2 według Wnioskodawcy nawrót raportowano u 9% (2/22) chorych z GT3 HCV po zakończeniu 12 tyg. terapii SOF+PegIFN+RBV. Natomiast w publikacji źródłowej Lawitz 2013 wskazano, że u 2% (1/47) chorych z GT2/3 HCV wystąpił nawrót po 12 tyg. terapii SOF+PegIFN+RBV.
- w badaniu Ruane 2014 według wnioskodawcy nawrót raportowano u 13% (2/15) chorych po zakończeniu terapii 24 tyg. terapii SOF + RBV. Wartość ta pochodzi z danych dostępnych na stronie clinicaltrials, zaś w publikacji źródłowej Ruane 2014 nie występuje. W publikacji o której mowa wskazano, że u 10 z 12 pacjentów wystąpił nawrót po 4 tyg. terapii SOF + RBV. Z kolei w grupie SOF + RBV 24 tyg. nawrót wystąpił u 1 pacjenta pomiędzy 4 a 12 tyg. leczenia. Wnioskodawca odniósł się do tej informacji, komentując, że „w publikacji podano łączną

liczbę pacjentów, którzy nie uzyskali SVR tzn. 10 pacjentów na 31 uczestniczących w ramieniu 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem (...)". Komentarz ten nie zmienia faktu istnienia rozbieżności w zakresie danych dotyczących nawrotów.

#### Skuteczność praktyczna

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

#### Bezpieczeństwo

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem SOF w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz wyników testów laboratoryjnych.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFN $\alpha$ +RBV) charakteryzuje się:

- korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń odnoszących się do zaburzeń psychiatrycznych, stanów ogólnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, czy chorób skóry.
- niższym ryzykiem zdarzeń prowadzących do przedwczesnego zaprzestania terapii,
- niższym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania układu krwiotwórczego.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z placebo:

- prowadziła do niewielkiego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, przy czym nie zwiększa ryzyka zdarzeń o ciężkim nasileniu,
- zwiększała ryzyko wystąpienia stanów ogólnych (zmęczenie), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i psychiatrycznych (bezsennaść),
- zmniejszała ryzyko znacznego wzrostu ALT, przy zwiększonym ryzyku niedokrwistości.

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem SOF i RBV w porównaniu z terapią trójlekową, gdzie SOF i RBV podawane są w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  charakteryzuje się:

- korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń układu krwiotwórczego, zaburzeń o charakterze ogólnym, zaburzeń psychiatrycznych a także żołądkowo-jelitowych oraz mięśniowo-szkieletowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sovaldi do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sofosbuwiru występujących bardzo często zalicza się w zależności od przyjętego schematu leczenia:

- schemat SOF + RBV - zmniejszenie stężenia hemoglobiny, bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmęczenie, drażliwość;
- schemat SOF + PegIFN + RBV - niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi; zmniejszenie apetytu; bezsenność; zawroty głowy, ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, nudności, wymioty; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; wysypka, świąd; ból stawów, ból mięśni; dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka.

#### Ograniczenia



Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Kryteria włączenia pacjentów w części badań pozwalały na uczestnictwo osób z 1 genotypem wirusa (Chulanov 2014, ELECTRON, PROTON, NEUTRINO, ATOMIC). Kryterium kwalifikacji nie stanowił za to określony poziom zwłóknienia wątroby, natomiast program lekowy (PL) przedstawiony przez wnioskodawcę wymaga aby był on w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a. Do badań nie włączano także osób z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV oraz z niewyrównaną marskością wątroby / oczekujących na przeszczep wątroby, a tacy pacjenci również mogą być włączani do PL. Nie przedstawiono dowodów naukowych dotyczących SVR dla poszczególnych subpopulacji pacjentów, tj. pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 3 lub 4/5/6, ale także nieleczonych wcześniej z genotypem 3 i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 4/5/6). Wobec powyższego populacje objęte badaniami nie odpowiadają populacji docelowej w jakiej wnioskowany lek miałby być refundowany. Trudno zatem określić w jakim stopniu wyniki badania klinicznego przełożą się na warunki praktyki klinicznej.
- Znakomita większość badań włączonych do analizy klinicznej nie porównywała bezpośrednio terapii z udziałem sofosbowiru do alternatywnych terapii bez jego zastosowania, np. nie odnaleziono badań head-to-head porównujących SOF z refundowanym komparatorem dla pacjentów z genotypem 3-6. Przedstawiono tylko jedno badanie RCT (FISSION), porównujące sofosbuwir z aktualnie refundowaną aktywną terapią (PR) w subpopulacji pacjentów z GT2/3 wcześniej nieleczonych.
- Brak danych wskazujących na wpływ terapii SOF na pierwszorzędowe punkty końcowe: zwłóknienie wątroby, rozwój raka wątrobowo- komórkowego i śmiertelność.
- Część badań to próby kliniczne drugiej fazy na małych populacjach (ELECTRON, LONESTAR2, PROTON, QUANTUM, ATOMIC, Ruane 2014), ale także populacje w badaniach III fazy włączonych do AKL nie były liczniejsze (np.: Chulanov 2014 dla ramienia SR24 n=31; Quantum GT2/3 dla ramienia SR24 n=6; Neutrino dla GT 5 i 6 dla ramienia SPR12 odpowiednio 1 i 6, Lonestar-2 GT3 SPR12 n=24), co oznacza, że ostateczne potwierdzenie efektywności klinicznej badanej substancji w leczeniu danej choroby na dużej populacji chorych nie miało jeszcze miejsca i nie są znane rzeczywiste długookresowe skutki terapii.
- W zakresie danych dotyczących nawrotów choroby istnieją rozbieżności pomiędzy danymi źródłowymi a danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej. Wątpliwości budzi też fakt, że część reinfekcji mogła zostać uznana za brak odpowiedzi na leczenie, co nie musi być jednoznaczne, zaś takie działanie zawyża skuteczność kliniczną leku w prezentowanych wynikach.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej.


### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

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

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

Ocenę opłacalności terapii sofosbuwiru względem komparatorów przeprowadzono dla następujących porównań:

- a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN
  - Dla genotypu 2 HCV - SR12 vs PR24
  - Dla genotypu 3 HCV - SPR12/ SR24 vs PR24
  - Dla genotypu 4-6 HCV - SPR12 vs PR48
- b) Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN
  - Dla genotypu 2 HCV - SR12 vs Terapie objawowa
  - Dla genotypu 3 HCV - SR24 vs Terapie objawowa
  - Dla genotypu 4-6 HCV - SR24 vs Terapie objawowa
- c) Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN

- Dla genotypu 2 HCV - SR12 vs Brak leczenia / PR48
- Dla genotypu 3 HCV - SR24/ SPR12 vs Brak leczenia / PR48
- Dla genotypu 4-6 HCV - SPR12 vs Brak leczenia / PR48

Wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna (AE) dla wszystkich analizowanych subpopulacji wykazała, że stosowanie schematu Sofosbuvir+/-interferon pegylowany w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z terapią PR24/48 oraz w porównaniu z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny, wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W przypadku uwzględnienia RSS oceniana interwencja jest kosztowo-efektywna w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów.

#### *Pacjenci z genotypem 2 HCV*

W analizie wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR12:

##### a) z perspektywy NFZ:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 259 956 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 33 184 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 2 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 40 636 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 148 528 ( [ ] z RSS);

##### b) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentów):

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 256 895 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 29 839 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 37 039 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 145 351 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

#### *Pacjenci z genotypem 3 HCV*

W analizie wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

##### a) z perspektywy NFZ

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 201 968 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 40 669 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 50 528 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

b) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 198 750 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 37 050 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 47 058 ( [ ]) PLN/QALY;

Natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24:

a) z perspektywy NFZ

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 276 389 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 80 768 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 109 211 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 149 671 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

b) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR24 wynosi 273 119 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 77 404 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 105 586 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 146 204 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

*Pacjenci z genotypem 4, 5, 6 HCV*

W analizie wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SPR12:

a) z perspektywy NFZ

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z PR48 wynosi 80 136 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 55 998 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 54 691 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

b) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, u których może być zastosowana terapia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z PR48 wynosi 76 966 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFN z genotypem 4, 5, 6 w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 52 372 ( [ ] z RSS) PLN/QALY, natomiast w porównaniu z PR48 wynosi 51 204 ( [ ] z RSS) PLN/QALY;

Natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SR24 w populacji pacjentów u których nie może być zastosowana terapia IFN w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 78 664 ( ) z RSS) PLN/QALY z perspektywy NFZ i 75 300 ( ) z RSS) PLN/QALY z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE (zmiana wnioskowania z interwencji opłacalnej na nieopłacalną) miało uwzględnienie: zerowego dyskontowania kosztów i efektów, ryzyka nawrotu zakażenia na poziomie 1% u pacjentów z SVR i maksymalnego kosztu preparatu Sovaldi (dotyczy subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 2, u których może być zastosowana terapia IFN).

Agencja dokonała modyfikacji w modelu wnioskodawcy polegającej na uwzględnieniu założenia o możliwość przejścia między stanami: „Wyrównana marskość wątroby z SVR” a “Niewyrównana marskość wątroby”/“Rak wątrobowo-komórkowy”. Konsekwencją tej modyfikacji jest zmiana wnioskowania (z interwencji opłacalnej SOF staje się interwencją nieopłacalną) w przypadku porównania z:

- terapię SPR12 vs PR24, u pacjentów nieleczonych wcześniej z GT2, kwalifikujących się do terapii IFN - w modelu można uzyskać dwie wartości ICUR, pierwsza wynosząca 115 881,22 PLN/QALY (w przypadku porównania z PegINF2a + RBV) oraz druga wynosząca 158 345,91 PLN/QALY (w przypadku porównania z PegINF2b + RBV).

W pozostałych przypadkach nie doszło do zmiany wnioskowania, jednak nastąpił wzrost wartości ICUR do maksymalnie 37% w porównaniu do wartości w scenariuszu podstawowym.

### Cena progowa

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sovaldi wynosi jak w tabeli poniżej.

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN				Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN					
	SR12 vs PR 24	SR12 vs PR 48	SPR12 vs PR24	SR24 vs PR 24	SR12 vs -	SR24 vs -	SR12 vs -	SPR12 vs -	SR24 vs -	SPR12 vs PR48	SR24 vs PR48	SR12 vs PR48
PERSPEKTYWA NFZ w PLN (z RSS)												
2	29 949 ( )	-	-	-	167 621 ( )	-	142 985 ( )	-	-	-	-	48 990 ( )
3	-	-	36 676 ( )	26 990 ( )	-	82 527 ( )	-	144 168 ( )	63 000 ( *)	111 689 ( )	47 888 ( )	-
4,5,6	-	79 659 ( )	-	-	-	84 444 ( )	-	112 457 ( )	-	54 691 ( )	-	-
PERSPEKTYWA WSPÓLNA w PLN (z RSS)												
2	30 563 ( )	-	-	-	171 865 ( )	-	146 858 ( )	-	-	-	-	49 979 ( )
3	-	-	37 509 ( )	27 637 ( )	-	84 653 ( )	-	148 120 ( )	64 748 ( )	114 395 ( )	49 053 ( )	-
4,5,6	-	81 399	-	-	-	86 618	-	115 563	-	51 204	-	-

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN				Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN					
	SR12 vs PR 24	SR12 vs PR 48	SPR12 vs PR24	SR24 vs PR 24	SR12 vs -	SR24 vs -	SR12 vs -	SPR12 vs -	SR24 vs -	SPR12 vs PR48	SR24 vs PR48	SR12 vs PR48
		( )				( )		( )		( )		

### Ograniczenia

Wątpliwości co do wyników analizy budzi schemat modelowania przyjęty przez wnioskodawcę.

- Przyjęty dożywotni horyzont czasowy, który technicznie trwa do zgonu lub osiągnięcia przez pacjenta 100 lat (maks. 54 lata w przypadku pacjentów nieleczonych i 49 lat w przypadku uprzednio leczonych), nie ma odzwierciedlenia w rzeczywistym przeżyciu pacjentów zakażonych HCV. Należy mieć na uwadze, że większość przypadków WZW C rozpoznawana jest w późnym stadium choroby, co wiąże się zazwyczaj z zaawansowaną niewydolnością wątroby i poważnym ryzykiem rozwoju raka wątrobowo-komórkowego, znacząco wpływających na długość życia. Piśmiennictwo wskazuje, że śmiertelność u chorych z wyrównaną marskością wynosi 20% w ciągu 10 lat i aż 50% w ciągu 5 lat po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby[4].
- Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących SVR dla szczególnych subpopulacji pacjentów (tj. pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN z genotypem 3 lub 4/5/6, nieleczonych wcześniej z genotypem 3 i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z genotypem 4/5/6), dokonano uogólnienia (na podstawie danych dla populacji ogólnej chorych), jednak rzeczywista efektywność porównywanych interwencji w poszczególnych subpopulacjach może być różna. Z uwagi, że dowody naukowe dot. skuteczności klinicznej nie uwzględniały stopnia zwłóknienia wątroby, pominięte zostało kryterium określone programem lekowym, tj. zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a. W związku z powyższym wartość ICUR może być zaniżona w stosunku do praktyki klinicznej.
- W analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów:
  - 1) z niewyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep wątroby;
  - 2) z koinfekcją HIV z genotypem 4/5/6;
  - 3) z poza wątrobową manifestacją zakażenia HCV.

W pierwszym przypadku wnioskodawca wskazuje, że liczebność tej grupy w całej populacji chorych jest niewielka (ok. 7,2%) i jej uwzględnienie nie wpłynęłoby znacząco na wyniki. Z uwagi na wysoką śmiertelność w stosunkowo krótkim czasie w tej grupie chorych, brak uwzględnienia tej populacji może zaniżyć ICUR.

W pozostałych przypadkach wnioskodawca nie uzasadnia takiego podejścia w modelowaniu.

- Możliwość wystąpienia reinfekcji (nawrotu) u pacjentów, którzy uzyskali SVR testowano jedynie w ramach analizy wrażliwości, w scenariuszu podstawowym analizy nie uwzględniono takiej możliwości, co budzi wątpliwości z uwagi na zmianę wnioskowania w przypadku uwzględnienia 1% ryzyka nawrotu (oceniana technologia z efektywnej kosztowo staje się nieefektywna, tj. ICUR przekracza 3-krotność PKB *per capita*), zaś zgodnie z wynikami analizy klinicznej nawrót w zależności od populacji występował max. u 13% pacjentów.
- W modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu „SVR u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby” do stanów „niewyrównana marskość wątroby” i „rak wątrobowo-komórkowy”, co także zgodnie z sugestią brytyjskiego rządowego zgrupowania

Efficiency and Reform Group (ERG) jest wymagane w celu dostosowania modelu do naturalnego przebiegu choroby.

- Dane dotyczące ryzyka rozwinienia marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz raka wątrobowo-komórkowego dotyczyły w większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Ze względu na odmienne standardy leczenia oraz opieki, wyniki te mogą się różnić. Podobnie z wartościami użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, które zaczerpnięto z badań przeprowadzonych na zagranicznej populacji

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

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących wyższości terapii SOF nad obecnie refundowaną terapią, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu za opakowanie Sovaldi zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ceny zostały przedstawione poniżej.

Genotyp HCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni, u których może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN		Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFN	
	Perpsektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perpsektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perpsektywa NFZ	Perspektywa wspólna
2	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
3	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■	■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
4, 5, 6	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

<sup>a</sup> - na podstawie porównania do SR24 vs PR24; <sup>b</sup> - na podstawie porównania SPR12 vs PR24; <sup>d</sup> - na podstawie porównania do SR24 vs brak leczenia; <sup>c</sup> - na podstawie porównania SPR12 vs brak leczenia

W związku z wejściem od 1 maja 2015 na wykaz leków refundowanych terapii skojarzonej symeprewir+RBV+PegIFN u pacjentów z genotypem 4, Agencja dokonała obliczeń własnych ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Sovaldi nie jest wyższy niż koszt stosowana symeprewiru, przy uwzględnieniu jedynie kosztu substancji czynnej i długości trwania terapii zgodnie ze schematami zawartymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy. Cena ta wynosi:

- 39 190,11 PLN dla porównania SPR12 vs SIM 12 tyg +PR12 tyg



- 44 690,34 PLN dla porównania SPR12 vs SIM 12 tyg +PR24 tyg

Natomiast w populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie refundowanego komparatora związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii sofosbuvirem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 5-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowania zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Sovaldi w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost całkowitych wydatków:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS:
  - w pierwszym roku o około [REDACTED],
  - w kolejnych latach o około [REDACTED];
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS:
  - w pierwszym roku o około [REDACTED],
  - w kolejnych latach o około [REDACTED];

Analiza wrażliwości (AW) wykazała, że największy wpływ na wyniki ma zmiana wartości odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami. W tym wariantcie AW ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych o około [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS oraz o około [REDACTED] w przypadku braku uwzględnienia RSS.

#### Ograniczenia

Podstawowym warunkiem przeprowadzenia wiarygodnych oszacowań wpływu na budżet jest wyliczenie wielkości populacji jak najbliższej rzeczywistości. W przypadku analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, kalkulacja liczby pacjentów objętych proponowanym programem nie uwzględniła:

- corocznej kumulacji chorych, u których nie stosuje się terapii interferonami. W związku z tym w przypadku objęcia refundacją leku Sovaldi (pierwszej terapii bez udziału interferonu w



schemacie) wzrost wydatków może okazać się wyższy, gdyż w pierwszym roku włączeni mogą zostać pacjenci oczekujący na leczenie, którzy obecnie nie kwalifikują się do terapii z powodu:

- przeciwwskazań do zastosowania interferonów (w opinii eksperta nawet do 20% pacjentów),
- nietolerancji po zastosowaniu interferonów (w opinii eksperta przerwanie terapii ma miejsce u 10-15% pacjentów),
- nieskuteczności terapii interferonowej (rocznie około 111 pacjentów).
- chorych, u których wystąpiła pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, którzy zgodnie z proponowanym programem nie podlegają ograniczeniu ze względu na stopień zwłóknienia wątroby (w opinii eksperta klinicznego 2-5% pacjentów, co w skali kraju daje kilkudziesięciu pacjentów)).

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

Instrument podziału ryzyka ma zabezpieczać płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu objęcia refundacją danego leku. Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę odsetki nawrotów HVC w populacji pacjentów uprzednio leczonych z genotypem 3 po terapii lekiem Sovaldi można rozważyć zastosowanie RSS polegającego na zwrocie kosztów terapii w ww. populacji w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w postaci SVR.

Przy wątpliwościach dotyczących trwałości ocenianego efektu zdrowotnego refundacja leczenia WZW C powinna być uzależniona od uzyskania SVR12 lub SVR24 w warunkach praktyki klinicznej.

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

W odniesieniu do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: schematy dawkowania i czas leczenia jest zgodny z zapisami CHPL, jednak nie wyczerpują wszystkich opcji przewidzianych w CHPL. W programie lekowym nie uwzględniono możliwości wydłużenia terapii SPR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 3, 4, 5 i 6 oraz wydłużenia terapii SR z 12 tygodni do 24 tygodni u pacjentów z genotypem 2.

Eksperci, którzy przekazali Agencji swoje stanowisko wskazują także na:

- Niezasadny obowiązek wykonania biopsji wątroby w świetle aktualnych wytycznych,

- Niezasadne wydzielenie grup pacjentów w zależności od genotypu wirusa, u których konieczne jest przeprowadzenie biopsji wątroby,
- Możliwość zastąpienia biopsji wątroby elastografią,
- Uciążliwość wymogu uzyskania zgody konsultanta wojewódzkiego na odstąpienie od biopsji wątroby, który utrudnia dostęp pacjenta do leczenia i wydłuża w czasie proces kwalifikacji.

Należy zaznaczyć, że także w aktualnie realizowanym programie lekowym w kryteriach włączenia brak jest zapisu dotyczących pacjentów z genotypem 5 i 6. Ponadto brak jest także dawkowania dla pacjentów z wyżej wymienionymi genotypami. Jednocześnie ww. kryteria wyłączenia z programu nie wykluczają wspomnianych pacjentów.

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

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na zastosowaniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowanego leku.

Uwzględnienie proponowanej umowy podziału ryzyka pozwoli na wygenerowanie [REDAKTOWANE] potrzebnych na pokrycie wzrostu wydatków płatnika publicznego wynikającego z objęcia refundacją preparatu Sovaldi w ramach nowego programu lekowego.

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

Odnaleziono 9 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), Polskiej Grupy Ekspertów HCV, European Association for the Study of the Liver (EASL), natomiast z roku 2014: Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), World Gastroenterology Organisation (WGO), oraz, aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: Canadian Institute of Health Research (CIHR).

Wytyczne amerykańskie, AASLD z 2015 r. u osób z uprzednio nieleczonych genotypem 2, 3 i 4 zalecają głównie schemat zawierający SOF+RBV przez 24 tygodnie, z genotypem 4 i 6 SOF+ LDV (ledipaswir) przez 12 tyg, z genotypem 5 SOF+RBV+ PegIFN przez 12 tyg. U osób z u których leczenie PegIFN i RBV nie powiodło się z genotypem 2 wirusa zalecane leczenie to m.in. SOF+RBV przez 12-16 tyg., u osób z genotypem 3 także SOF+RBV, ale przez 24 tygodnie, u osób z genotypem 4 SOF+RBV przez 12-24 tygodnie, a także SOF+ LDV przez 12 tyg, z genotypem 5 SOF+PegIFN+RBV przez 12 tyg., natomiast dla osób z genotypem 6 SOF+ LDV przez 12 tyg.

W przypadku wytycznych kanadyjskich CASL 2015 u osób z genotypem 2 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to m.in. schematy leczenia bez interferonu to SOF+RBV przez 12 tyg, podobnie jak u osób nieskutecznie leczonych z marskością, natomiast u osób nieskutecznie leczonych bez marskości zalecany schemat to SOF+RBV+PegIFN przez 12 tyg. Dla osób z genotypem 3 wirusa wcześniej nieleczonych bez i z marskości zalecany schemat leczenia to SOF+RBV przez 24 tyg, podobnie jak u osób leczonych nieskutecznie bez marskością wątroby. Natomiast u osób leczonych nieskutecznie z marskością zaleca się schemat leczenia z SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni. W przypadku osób z genotypem 4 i 6 wirusa zaleca się leczenie SOF+ LDV przez 12 tyg, podczas gdy u osób z genotypem 5 SOF+RBV+ PegIFN przez 12 tygodni.

Wytyczne amerykańskie, DVA z 2015 r., u osób z genotypem 2 wcześniej leczonych oraz nieleczonych zalecają stosowanie: SOF+RBV przez 12 tyg. U osób z genotypem 3, zarówno nieleczonych, jak i nieskutecznie leczonych bez marskości wątroby, zaleca się schemat leczenia z SOF+RBV przez 24 tygodnie, u nieleczonych z marskością wątroby i genotypem 3 schemat leczenia SOF+ LDV+RBV przez 12 tyg, a u osób po nieskutecznej terapii SOF+RBV+ PegIFN przez 12 tygodni. Należy jednak nadmienić, że oba wyżej wymienione schematy nie zostały zatwierdzone przez FDA. U osób nieleczonych i leczonych z genotypem 4 zaleca się stosowanie schematy leczenia SOF+RBV+ PegIFN przez 12 tygodni.

W wytycznych polskich (PGE HCV 2015) u osób nieleczonych z genotypem wirusa 2 i 3 zalecany schemat to min. PegIFN+RBV przez 16-24 tyg. Natomiast u chorych nieskutecznie leczonych bądź z nietolerancją interferonu SOF+RBV przez 12 tyg (G2) lub 24 tyg (G3). U osób z genotypem 3 i włóknieniem wątroby F3-4 oraz po nieskutecznym leczeniu trójlekowym zaleca się SOF+LDV+RBV przez 24 tyg. U osób z genotypem 4 i włóknieniem wątroby F1-F2 zalecane schematy leczenia to: SOF+LDV przez 12 tyg., SOF+ RBV+ PegIFN przez 12 tyg bądź DCV (daklataswir) + RBV+ PegIFN przez 24 tyg. Natomiast u pacjentów z włóknieniem wątroby F3-F4 i przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN zaleca się stosowanie min.: DCV+ SOF przez 12 tyg (F3), DCV+ SOF+RBV przez 24 tyg (F4), SOF+SMV±RBV przez 12 tyg. U osób z genotypem 5 i 6 z nietolerancją INF zaleca się stosowanie SOF+RBV przez 24 tyg.

Wytyczne europejskie EASL 2015 zalecają podawanie m.in. schematów zawierających SOF+RBV+ Peg-IFN przez 12 tygodni dla wszystkich genotypów 2-6 u pacjentów nieleczonych bądź leczonych nieskutecznie i i bez marskości wątroby a także dla pacjentów bez marskości wątroby DCV+ SOF przez 12 tygodnie.

Wytyczne z WHO 2014 zwracają uwagę na nowe leki, takie jak sofosbuwir: 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). WHO zaleca także leczenie PegINF+RBV u pacjentów z genotypem 1 i 4, które powinno trwać 48-72 tygodni, natomiast u pacjentów z genotypem 2 i 3 24-48 tygodni, przy czym w uzasadnionych przypadkach np.: u pacjentów z marskością wątroby leczenie może zostać przedłużone.

Aktualne wytyczne brytyjskie (UK Consensus 2014) zalecają 12-tygodniową terapię z wykorzystaniem z SOF i RBV dla pacjentów nieleczonych jak i uprzednio leczonych z genotypem 2, natomiast dla pacjentów z genotypem 3 SOF z PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV także przez okres 12 tygodni, bądź 24 tygodniową terapię PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV lub SOF i RBV dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Natomiast dla pacjentów wcześniej leczonych SOF i RBV także przez 24 tygodnie. Dla pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 4, 5, 6 zlecane leczenie to SOF+ PegIFN +RBV przez 12 tygodni bądź SMV+ PegIFN +RBV (24/48 tyg). U osób uprzednio leczonych rekomenduje się leczenie SOF+ PegIFN +RBV przez 12 tyg. lub przez 24/48 tygodni SMV+ PegIFN +RBV.

Ogólnoświatowe wytyczne z 2013 (WGO) wskazują, że bezinterferonowe terapie DAA  $\pm$  DAA  $\pm$  RBV mogą być stosowane w leczeniu pacjentów ze wszystkimi genotypami. U osób z genotypem 2 i 3 zalecają leczenie sofosbuwirem i RBV przez 12 tygodni. U osób wcześniej nieleczonych z genotypem 2 i 3 rekomendują leczenie PegIFN/RBV (10g<75kg; 1,2kg>75kg) przez 48 tyg., u pacjentów z genotypem 4 leczenie może być skrócone do 24 tygodni w zależności od RVR pacjenta. Natomiast u osób nieskutecznie leczonych PegIFN/RBV z genotypem 2 i 3 zalecają leczenie Peg-IFN przez 72 tygodnie.

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 2015 oraz EASL 2015) 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 przeciwvirusowo jest sofosbuwir. Kanadyjska agencja CIHR

rekomenduje schematy leczenia SOF u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV bez względu na genotyp HCV.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego sofosbuwir (SOF) w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C. Cztery agencje zagraniczne (NHS Scotland, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, National Institute for Health and Care Excellence - NICE, Haute Autorité de Santé - HAS) zalecają finansowanie SOF (Sovaldi) w skojarzeniu z RBV w leczeniu przewlekłego WZW C przy czym NHS Scotland i CADTH rekomendują finansowanie terapii pod warunkiem redukcji ceny leku.

Rekomendacje wydane przez CADTH obejmują populację dorosłych pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby (w tym z marskością) oraz z włóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali METAVIR, wcześniej leczonych PegIFN/RBV, z przeciwwskazaniami do leczenia PegIFN/RBV z genotypem 2 i 3. W ograniczeniach rekomendacji zawarto informację, że refundowane leczenie nie powinno przekraczać 12 tyg. w przypadku genotypu 2 i 24 tygodni w przypadku genotypu 3.

NHS Scotland rekomenduje finansowanie SOF w leczeniu chorych na WZW C ze wszystkimi genotypami 1–6 HCV, jednakże u pacjentów z genotypem 2 wcześniej nieleczonych terapia SOF+RBV rekomendowana jest tylko u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia PegIFN bądź nietolerujących PegIFN. 24-tygodniowa terapia SOF+RBV u pacjentów z genotypem 3 wirusa jest rekomendowana tylko dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia PegIFN bądź nietolerujących PegIFN. Ponadto NHS Scotland nadmienia, że przy 12-tygodniowych schematach, należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia czasu trwania terapii do 24 tygodni; zwłaszcza dla tych podgrup, które mają jeden lub więcej czynników historycznie związanych z niskimi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie interferonem.

NICE rekomenduje finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C z genotypem 3 wcześniej nieleczonych z marskością wątroby i u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii. SOF w skojarzeniu z RBV + PegIFN jest także rekomendowany w leczeniu pacjentów z genotypami 4, 5, 6 nieleczonych i leczonych z marskością wątroby. NICE rekomenduje także finansowanie SOF w skojarzeniu z RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 2 u wszystkich uprzednio leczonych pacjentów i nieleczonych pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u pacjentów po nieskuteczności uprzedniej terapii. SOF z RBV jest także rekomendowany dla pacjentów nieleczonych i nieleczonych z marskością oraz nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu. NICE nie rekomenduje natomiast finansowania terapii dwulekowej SOF w skojarzeniu z RBV w leczeniu pacjentów z genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Sovaldi:

- jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano);
- ograniczenie finansowania jest stosowane w Austrii, Belgii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Portugalii, gdzie lek jest finansowany tylko dla pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4;
- jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w Grecji i Portugalii).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.539.3.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Sovaldi, sofosbuwir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek, kod EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego: „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z

dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 98/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Sovaldi (sofosbuwir), EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Sovaldi (sofosbuwir), EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-20/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sovaldi (sofosbuwir) w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5 lub 6 (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna.
3. Raport systemowy. WZW typu C. KONIECZNOŚĆ ZMIAN W ORGANIZACJI SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA, HTA Consulting, Kraków – sierpień 2014, wersja 1.00
4. A. Szczeklik: Choroby wewnętrzne, Tom 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005
5. Anatol Panasiuk, Robert Flisiak, Iwona Mozer-Lisewska et al., DISTRIBUTION OF HCV GENOTYPES IN POLAND, Przegląd epidemiologiczny 2013, 67(1): 11-16