



Rekomendacja nr 58/2015

z dnia 25 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Harvoni
(ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg,
sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego:
Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2).

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 leku Harvoni w ocenianym wskazaniu.

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. Wyniki analizy efektywności klinicznej, opartej na badaniach bez grupy kontrolnej, zaprojektowanych wyłącznie w celu oceny schematów podawania leku, wskazują, że w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych odsetek pacjentów uzyskujących SVR po 12 tyg. leczenia wyniósł 93%-100%. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SVR 12 wyniósł 70%-100%. W badaniu ELECTRON przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z marskością oraz całkowitą nieskutecznością poprzedniej terapii, odsetek wyniósł 70%.

Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy niewystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest także danych wskazujących na wpływ ocenianej terapii na kliniczne punkty końcowe (clinical end points), takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. Wskazać należy, że populacja w przedstawionych dowodach naukowych nie pokrywała się z tą, w której lek miałby być



w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej.

Ponadto czas obserwacji w przytoczonych badaniach jest stosunkowo krótki.

Zastosowanie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka co prawda istotnie wpływa na obniżenie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Harvoni – w pierwszym roku refundacji zastosowanie RSS redukuje koszty do poziomu około 17% kosztów pierwotnych – jednak budowa zaproponowanego instrumentu nie zmniejsza niepewności płatnika co do rzeczywistych wydatków związanych z pozytywną decyzją refundacyjną. W przypadku leczenia WZW C 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 na dalsze wnioskowanie o zasadności stosowania i finansowania przedmiotowych terapii wpływ może mieć fakt planowania na drugą połowę 2015 r. przygotowania raportu dotyczącego 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 Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej z wniosku refundacyjnego złożonego do Ministerstwa Zdrowia to: lek stosowany 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.

Na rokowanie WZW typu C oprócz genotypu wirusa, poziomu wirerii, 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 pegylowanymi alfa (PegIFN α), interferony rekombinowane alfa, interferon naturalny;
- terapie skojarzone interferonami alfa z rybawiryną (RBV);
- terapie trójlekowe: PegIFN α +RBV z telaprevirem (TPV), PegIFN α +RBV z boceprevirem (BOC), PegIFN α +RBV z symeprevirem.

Aktualnie refundowaną terapią we wnioskowanym wskazaniu jest terapia:

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

Pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do interferonu nie są objęci dotychczas obowiązującym programem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Opis wnioskowanego świadczenia

W skład wnioskowanego produktu leczniczego wchodzi dwie substancje czynne: ledipaswir, sofosbuwir. Ledipaswir jest inhibitorem HCV oddziałującym na białko HCV NS5A, które bierze udział w replikacji RNA i formowaniu wirionów HCV. Natomiast sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która również bierze udział w replikacji wirusa.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie rejestracyjnego, według którego lek Harvoni jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.

Do programu mają być kwalifikowani dorośli świadczeniobiorcy, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C spełniający poniższe kryteria:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność genotypu 1 HCV,
- obecność przeciwciał anty-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a w obrazie histopatologicznym wątroby – nie dotyczy świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym Harvoni miałyby być stosowane:

- w skojarzeniu z rybawiryną u świadczeniobiorców z niewyrównaną funkcją wątroby
- bez rybawiryny u świadczeniobiorców z wyrównaną funkcją wątroby

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 skuteczności produktu leczniczego Harvoni oparto na:

- 6 randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku w populacji pacjentów zainfekowanych GT1 HCV. Jakość metodyczna oceniono od 2 do 5 pkt w pięciopunktowej skali Jadad. Większość z nich stanowiła badania niezaślepienie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z alternatywnymi. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy klinicznej włączono również:

- 24 RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej PegIFN α + RBV. Jakość metodyczna oceniono od 1 do 5 pkt w pięciopunktowej skali Jadad.
- 8 RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na TPV. Jakość metodyczna oceniono od 3 do 5 pkt w pięciopunktowej skali Jadad.
- 4 RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na BOC. Jakość metodyczna oceniono od 3 do 5 pkt w pięciopunktowej skali Jadad.

Punkt końcowy, określany jako trwała odpowiedź wirusologiczna – HCV RNA niewykrywalne w surowicy krwi w 12. i/lub 24. tyg. od zakończenia leczenia (SVR – ang. *Sustained Virologic Response*) jest prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C i może być uznawany jako wskaźnik powodzenia terapii. W związku z tym zostaną przedstawione wyniki głównie dla tego punktu końcowego.

W żadnym z odnalezionych badań III fazy odnoszących się do skuteczności leku Harvoni, wnioskowana technologia nie była porównywana ze standardowym leczeniem. Uniemożliwia to przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Dlatego też, w załączonych do wniosku analizach, zostało przeprowadzone porównanie pośrednie bez dostosowania poprzez zestawienie wartości bezwzględnych odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

W badaniach dla populacji pacjentów dotychczas nieleczonych oceniano preparat Harvoni podawany w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego okresu analizowano interwencje w skojarzeniu z oraz bez rybawiryny.

Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 93% do 100%. W żadnym ze schematów dodanie RBV nie powodowało znaczącego wzrostu skuteczności w porównaniu do analogicznego schematu bez RBV. Nawrót choroby raportowano u 4–5% osób leczonych przez 8 tygodni oraz u 1% pacjentów leczonych według schematów obejmujących podawanie preparatu Harvoni bez RBV przez 12 tygodni.

Ocenę uzyskania SVR w zależności od stopnia włóknienia wątroby przeprowadzono jedynie w badaniu

Wyniki badania ION-3 u pacjentów bez marskości wątroby wskazują, iż niezależnie od schematu, w jaki stosowany był preparat Harvoni (H8, H8 + RBV oraz H12) odsetek osób uzyskujących SVR w podgrupie chorych z brakiem lub obecnością minimalnego włóknienia w skali METAVIR (F0-F1) był porównywalny jak u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach włóknienia (F2-F3).

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych z genotypem TT IL-28B

Wyniki analizy skuteczności w podgrupie pacjentów z genotypem TT IL 28B raportowano w dwóch badaniach III fazy i jednym badaniu II fazy rekrutujących dotychczas nieleczonych pacjentów. Preparat Harvoni oceniano w sześciu różnych schematach leczenia o całkowitym czasie trwania terapii od 8 do 24 tygodni, przy czym dla każdego z nich badaną interwencję stosowano w skojarzeniu z lub bez RBV.

Analizując wyniki poszczególnych badań, odsetek pacjentów, z genotypem TT IL 28B, uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 86 do 100%.

Wyniki w tej populacji są zbieżne z efektami uzyskiwanymi w populacji ogólnej pacjentów wcześniej nieleczonych.

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Zarówno w badaniach rekrutujących chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej (PegINF+RBV), jak i w badaniach, w których uczestniczyły osoby po niepowodzeniu terapii trójlekowej (m.in. z wykorzystaniem BOC i TPV), stosowano preparat Harvoni w czterech schematach leczenia trwających 12 lub 24 tygodnie, przy czym dla każdego okresu interwencji oceniano zarówno schematy w skojarzeniu z RBV, jak również bez RBV.

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii standardowej odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 70% do 100%. W badaniu ION-2 dotyczącym populacji mieszanej (z i bez marskości wątroby) 93% chorych uzyskało SVR12, zaś w badaniu ELECTRON przeprowadzonego wyłącznie u pacjentów z marskością oraz z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek ten był znacznie niższy (70%).

W przypadku osób po niepowodzeniu terapii trójlekowej (z wykorzystaniem m.in. BOC i TPV) odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR12) wyniósł od 94% do 100% w zależności od analizowanego badania oraz czasu trwania terapii.

Wyniki porównania pośredniego

W populacji osób nieleczonych w grupach stosujących Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR wahał się od 94% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% po 24 tygodniowym leczeniu (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiągających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 74% oraz 65%. Najniższą skuteczność obserwowano w przypadku schematów dwulekowych opartych na PegIFN α oraz RBV, w przypadku których uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR oszacowano w metaanalizie na 45%, przy czym obserwowano zróżnicowanie w zależności od rodzaju PegIFN α . W grupie stosującej PegIFN α 2a trwałą odpowiedź

wirusologiczną uzyskiwało 49% pacjentów, natomiast u osób stosujących PegIFN α 2b odsetek ten był niższy i wynosił 40%.

Wyniki porównania bez dostosowania w subpopulacji pacjentów zakażonych HCV genotyp 1, dotychczas nieleczonych, z genotypem TT IL 28 B wskazują na wyższą skuteczność preparatu Harvoni w porównaniu z terapiami opcjonalnymi. W grupach stosujących preparat Harvoni uśredniony odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 92% w przypadku terapii 8-tygodniowej (H8) do 98% dla schematu 24-tygodniowego (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiagających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 66% oraz 57%.

W przypadku osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii standardowej w grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR mieścił się w przedziale od 93% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) do 100% dla schematów 24-tygodniowych (H24), podczas gdy uśredniony odsetek osób osiagających SVR w grupach TPV i BOC wynosił odpowiednio 57% oraz 63%.

W grupach stosujących Harvoni odsetek osób uzyskujących SVR wynosił 94% w przypadku terapii 12-tygodniowej (H12) i 98% po 24 tygodniach leczenia (H24).

Bezpieczeństwo

Średnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów leczonych bez zastosowania rybawiryny wynosiło 66%, 70% oraz 82%, odpowiednio w przypadku terapii 8-, 12- i 24-tygodniowej.

Schematy leczenia skojarzonego z RBV charakteryzowały się wyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem, które wynosiło od 75% u osób leczonych przez 8 tygodni do 92% u pacjentów poddanych 24-tygodniowej terapii. Podobnie, u osób leczonych preparatem Harvoni w monoterapii raportowano niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowaną terapią (38-51%) w porównaniu z osobami otrzymującymi terapię skojarzoną (62-78%). Odsetek osób raportujących ciężkie zdarzenia niepożądane wahał się od 1,4% do 7,4% w przypadku schematów bez RBV oraz od 0,8% do 3% u osób poddanych terapii skojarzonej z RBV. Zdarzenia niepożądane stanowiły przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u <0,4% osób leczonych nie dłużej niż 12 tygodni oraz u max. 2% chorych leczonych przez 24 tygodnie.

W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej leku Harvoni, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujące u $\geq 10\%$ osób w grupie), należały: zmęczenie, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, grypa, nieżyt żołądka i jelit, nudności, biegunka, drażliwość, bezsenność, choroba refluksowa przełyku, zapalenie spojówek, duszność, ból stawów, anemia, depresja, kaszel, astenia, wysypka, zawroty głowy, skurcze mięśni.

Zaburzenia hematologiczne raportowano rzadko, z wyjątkiem łagodnego obniżenia poziomu hemoglobiny (<10 g/dl), które obserwowano u 6% do 8% chorych poddanych terapii z RBV.

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż preparat Harvoni posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 w porównaniu z komparatorami:

- dotychczas nieleczonych w porównaniu z terapią standardową, jak również względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV oraz
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii względem schematów trójlekowych z wykorzystaniem BOC lub TPV.

Populacja pacjentów dotychczas nieleczonych

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały przede

wszystkim u osób leczonych schematami 8- oraz 12-tygodniowym (bez zastosowania rybawiryny), natomiast najgorszy profil bezpieczeństwa miały schematy 24-tygodniowe (zarówno bez, jak i z rybawiryną). W każdym przypadku (oprócz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla schematu H24), stosowanie produktu leczniczego Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej lub trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 59-92% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 97-99% os. leczonych terapią standardową lub trójlekową zawierającą BOC/TPV. Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-10% vs 23-46% os., ciężkie zdarzenia niepożądane u 1-8% vs 7-11% os., zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 40-78% vs 95%, a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0-3% vs 6-14% osób.

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

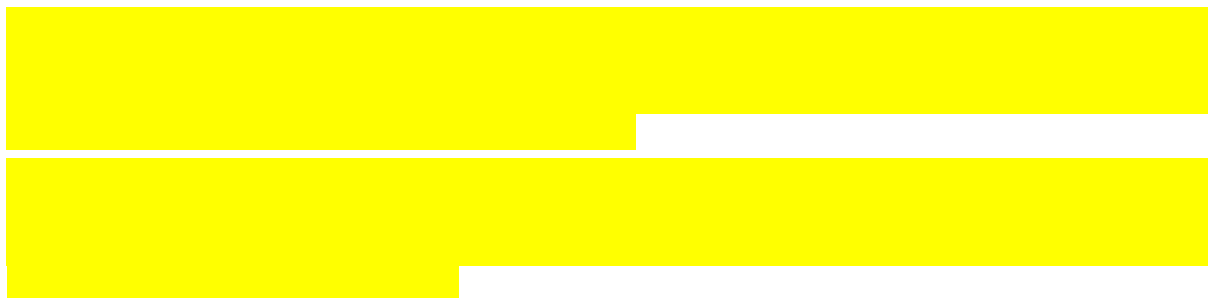
Liczba występujących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia preparatem Harvoni zależała od zastosowanego schematu. Najmniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych występowały u osób leczonych schematem H12 (bez rybawiryny), natomiast najwyższe miał schemat 24-tygodniowy z rybawiryną. W każdym przypadku (oprócz astenii dla schematu H24, bólu stawów dla schematu H24+RBV oraz depresji dla schematu H12+RBV), leczenie produktem leczniczym Harvoni wiązało się z mniejszym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru/telaprewiru.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 58-90% os. leczonych schematami zawierającymi Harvoni oraz u 98-100% os. leczonych terapią trójlekową zawierającą BOC/TPV. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast odpowiednio u 1-8% vs 9-13% os., a przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych u 0% vs 7-13% osób.

Ograniczenia analizy klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę:

- Podstawowym ograniczeniem wnioskowania o sile interwencji względem alternatywnych technologii jest brak porównania wnioskowanej technologii z aktualnie refundowanymi lekami. Standardowe porównanie pośrednie przeprowadza się poprzez wspólny komparator. Natomiast w przypadku omawianego leku nie było to możliwe, gdyż nie pozwalały na to badania włączone do przeglądu systematycznego. Dlatego też, nie została przeprowadzona ocena heterogeniczności badań wynikająca z różnic w populacji badanej (płeć, wiek, czas trwania choroby, stopień zaawansowania choroby, rodzaj, obecność oraz czas trwania poprzedniej terapii). W związku z powyższym porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę polegało na zestawieniu bezwzględnych wartości pochodzących z badań. Tak otrzymana analiza może nie stanowić o wyższości wnioskowanego leku nad komparatorami.
- W badaniach dotyczących wnioskowanego leku pacjenci z problemami alkoholowymi oraz nosiciele wirusa HIV wykluczeni byli z badania. W przypadku proponowanego programu lekowego brak jest takich kryteriów. W związku z tym w przypadku objęcia refundacją leku Harvoni, leczeni będą pacjenci u których efektywność kliniczna produktu leczniczego nie jest nam znana.
- Badania oceniające skuteczność omawianej technologii nie ograniczały populacji ze względu na stopień włóknienia wątroby

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną omawianej technologii, wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w dożywotnim horyzoncie czasowym przy wykorzystaniu analizy kosztów-żyteczności. W zależności od konkretnej populacji lek Harvoni porównano z:

- terapią dwulekową (PegIFN α + RBV)
- terapią trójlekową (BOC + PegIFN α + RBV, TPV + PegIFN α + RBV)
- terapią objawową

W modelu uwzględniono następujące koszty: koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z występowaniem działań niepożądanych, koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Zgodnie z modelem złożonym przez wnioskodawcę wskaźnik ICUR przyjmował wartości poniżej progu opłacalności. W zależności od perspektywy, subpopulacji oraz komparatora wartość ICUR:

- bez uwzględnienia RSS wahała się pomiędzy 46 802,10 PLN, a 104 923,03 PLN;
- z uwzględnieniem RSS wahała się pomiędzy [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych:
 - z perspektywy NFZ:
 - 90 699,49 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 104 923,03 PLN ([REDACTED])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - 88 351,82 PLN [REDACTED] w porównaniu
z PegINFα + RBV
 - Z perspektywy wspólnej
 - 87 554,71 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 101 864,59 PLN ([REDACTED])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - 85 126,60 PLN [REDACTED] w porównaniu
z PegINFα + RBV
- W populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo z genotypem rs 12979860 IL28B TT:
 - Z perspektywy NFZ
 - 71 561,82 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 77 383,27 PLN ([REDACTED])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - Z perspektywy wspólnej
 - 68 391,39 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 74 236,27 PLN ([REDACTED])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
- W populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 12 tyg. pochodzącą z badań ION-2 i LONESTAR)
 - z perspektywy NFZ:
 - 79 272,40 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 80 433,54 PLN ([REDACTED])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - 59 984,23 PLN [REDACTED] w porównaniu
z terapią objawową
 - Z perspektywy wspólnej
 - 75 940,86 PLN [REDACTED]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV

- 77 135,70 PLN ([redacted])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
- 56 390,39 PLN [redacted] w porównaniu
z terapią objawową
- W populacji osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (dane modelowane w oparciu o skuteczność schematu SOF/LDV 24 tyg. pochodząca z badań ION-2 i SIRIUS)
 - z perspektywy NFZ:
 - 79 618,33 PLN [redacted]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 80 759,81 PLN ([redacted])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - 60 074,82 PLN [redacted] w porównaniu
z terapią objawową
 - Z perspektywy wspólnej
 - 76 289,88 PLN [redacted]
w porównaniu z BOC+perINFα+RBV
 - 77 464,96 PLN ([redacted])
w porównaniu z TPV+pegINFα+RBV
 - 56 481,68 PLN [redacted] w porównaniu
z terapią objawową
- W populacji osób z przeciwwskazaniami do terapii INF:
 - Z perspektywy NFZ 50 186,76 PLN [redacted]
 - Z perspektywy wspólnej 46 802,10 PLN [redacted]

Wartość ceny progowej wyliczonej przez wnioskodawcę, podobnie jak ICUR przyjmuje różne wartości w zależności od subpopulacji, perspektywy oraz komparatora:

- Bez uwzględnienia RSS przyjmuje wartości od 68 739,35 PLN do 139 480,55 PLN
- Z uwzględnieniem RSS przyjmuje wartości [redacted]

Ograniczenia, które wpływają na niepewności oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę:

- bazą dla przeprowadzonej analizy była wartość QALY w głównej mierze wyznaczona na podstawie wyniku SVR. Różnice w efekcie, pomiędzy poszczególnymi interwencjami zostały określone na podstawie porównania pośredniego, polegającego na zestawieniu efektów. Ze względu na brak wspólnego komparatora nie było możliwe zrealizowanie standardowego porównania pośredniego. Przeprowadzone oszacowania na podstawie wyników z takiego zestawienia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości;
- maksymalny czas obserwacji dostępnych badań klinicznych wynosił 48 tyg., natomiast dane ekstrapolowane zostały do dożywotniego horyzontu czasowego, który w analizie przewidywał dożycie pacjenta do maksymalnie do 100 lat (lub wcześniejszy zgon), co stanowi pewne ograniczenie wiarygodności wyników pozyskanych w taki sposób;
- w analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów, którzy zgodnie z kryteriami kwalifikacji mogą być włączeni do programu lekowego:
 - oczekujących na przeszczep wątroby lub po przeszczepie wątroby (osoby takie były badane w badaniu SOLAR-1, niewłączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy z uwagi na datę publikacji po złożeniu wniosku refundacyjnego),

- u chorych na pWZWC z koinfekcją HIV (osoby z infekcją HIV były wykluczane z RCT ION 1, 2, 3, natomiast były badane w niewłączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniu ERADICATE, także obublikowanym po dacie złożenia wniosku refundacyjnego). Podobną uwagę odnośnie chorych z HIV odnaleziono w rekomendacji CADTH 2015,
- z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.
- [redacted]
- dane dotyczące ryzyka rozwinięcia marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego 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;
- model przedstawiony przez wnioskodawcę nie uwzględnia wszystkich możliwości leczenia jakie oferuje proponowany program lekowy:
 - 24 tyg. u osób bez marskości wątroby z nieskutecznością uprzedniego leczenia z wykorzystaniem pegINF, w tym również leczonych z wykorzystaniem BOC i TPV,
 - 24 tygodnie u osób z niewyrównaną marskością wątroby (SOF/LDV w połączeniu z RBV),
 - 8 tygodniowe u osób bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych z wyjściową wiremią poniżej 6 mln/IU/ml, u których w 6 tygodniu leczenia wiremia była nieoznaczalna.

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. z 2015 r., poz. 345)

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.

W związku z faktem, iż zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, oszacowano dla każdej z populacji, taką urzędową cenę zbytu wnioskowanego produktu leczniczego, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących technologii aktualnie refundowane w omawianym wskazaniu uznano je za równie skuteczne. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych i długości trwania terapii zgodnie ze schematami przyjętymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

Zgodnie z wyżej wymienionymi założeniami maksymalny poziom urzędowej ceny zbytu leku Harvoni powinien wynosić (przy uwzględnieniu jedynie kosztów substancji czynnych i długości trwania terapii zgodnie ze schematami przyjętymi w modelu:

- [redacted] – w populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo ze stopniem zwłóknienia wątroby F2-F3
- [redacted] – w populacji osób dotąd nieleczonych przeciwwirusowo ze stopniem zwłóknienia wątroby F4
- [redacted] – w populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia wątroby F2-F3
- [redacted] – w populacja osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia wątroby F4

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w 5 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy brano pod uwagę jedynie koszty związane z realizacją programu lekowego (koszty leków przeciwwirusowych oraz koszty monitorowania i diagnostyki).

Oszacowania zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Harvoni zgodnie z wnioskowanym programem lekowym spowoduje:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS wzrost całkowitych wydatków w pierwszym roku o około [redacted] oraz o około [redacted] w kolejnych latach;
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS w pierwszym roku nastąpi wzrost całkowitych wydatków [redacted] natomiast od drugiego roku szacowane są oszczędności, które wyniosą około [redacted] w kolejnych latach.

Prognoza wnioskodawcy jest obarczona niepewnością oszacowań ze względu na fakt, że:

- 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 występują przeciwwskazania lub nietolerancja na interferony. W związku z tym w przypadku objęcia refundacją leku Harvoni wzrost wydatków może okazać się wyższy, niż szacowany w pierwszym roku analizy

- chorych, u których wystąpiła pozawątrobową manifestacja zakażenia HCV, którzy zgodnie z proponowanym programem nie podlegają ograniczeniu ze względu na stopień zwłóknienia wątroby
- zgodnie z aktualnym obwieszczeniem interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane również w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 (z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a, u których stwierdza się mutację Q80K):
 - wcześniej nieleczonych;
 - uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej;
 - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
 - 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);
 - 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), k

którzy nie zostali uwzględnieni w analizie finansowej. Zastąpienie w tej populacji kosztu terapii symeprewirem – tańszą terapią, wyższym kosztem terapii sofosbuwirem/ledipaswirem wymaga wyższego nakładu finansowego, przez co przedstawione wydatki z budżetu płatnika mogą być niedoszacowane.

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]

W swoich analizach wnioskodawca wskazuje na niski odsetek nawrotu choroby, uzasadniając tym nie wliczanie go do swoich analiz.

Natomiast wątpliwości dotyczące trwałości ocenianego efektu zdrowotnego wskazują na zasadność uzależnienia części lub całości refundacji leczenia WZW od uzyskania SVR12, SVR24 lub od wystąpienia nawrotu w warunkach praktyki klinicznej.

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykazał skuteczność terapii sięgającą 100%. Wyliczony koszt terapii na podstawie proponowanej ceny zbytu netto jest znaczny. W związku z powyższym, w celu zapewnienia efektywnego wykorzystania budżetu płatnika, zasadnym wydaje się aby

w przypadku braku odpowiedzi u pacjenta po 12 tygodniach terapii, wnioskodawca zwrócił koszt całej terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na zastosowaniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowanego leku.

Przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie WZW C wzrosną jedynie w pierwszym roku refundacji leku, ale od drugiego roku analizy wygenerowane zostaną oszczędności, których suma przewyższa tę kwotę.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych: z 2015 r.: European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2015 r., Department of Veterans Affairs (DVA) z 2015 r., Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) z 2015 r., Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2015 r., American Association for the Study of Liver Diseases 2014 r., Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA) z 2014 r., World Health Organization (WHO) z 2014 r.

Najnowsze wytyczne (z 2015 r. oraz AASLD/IDSA z grudnia 2014 r.) wymieniają ledipaswir+sofosbuwir (LDV+SOF) oraz ledipaswir+sofosbuwir+rybawiryna (LDV+SOF+RBV) jako jedne z rekomendowanych schematów leczenia osób z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypie 1. Schemat z dodatkiem rybawiryny (RBV) jest rekomendowany najczęściej w przypadkach osób z marskością wątroby lub w schematach leczenia dla osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.

Wytyczne WHO z 2014 r. zalecają leczenie tj. PegINF+RBV oraz BOC/TPV+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. Również wytyczne polskie, PGE HCV z 2015 r., wskazują na możliwość zastosowania m.in. schematów trójlekowych zawierających boceprewir, telaprewir, czy symeprewir.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Harvoni w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C: *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Scottish Medicines Consortium 2015, Haute Autorite de Santé 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015*. Wszystkie były pozytywne, jednakże niektóre z nich zwracały uwagę na zbyt wysoką cenę, która przy znaczącej populacji może spowodować duże obciążenie dla płatnika publicznego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Harvoni jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano): Dania, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania. W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%.

W Szwajcarii populacja została ograniczona do pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4, natomiast w Wielkiej Brytanii do pacjentów przeznaczonych do transplantacji wątroby (dla pozostałej populacji proces refundacyjny trwa). W pozostałych krajach lek Harvoni refundowany jest zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.540.3.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217, w ramach programu lekowego: Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 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 97/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), EAN: 5391507141217, w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), EAN: 5391507141217, w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-19/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir), w ramach programu lekowego: „Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2). Analiza weryfikacyjna.