

Rekomendacja nr 56/2015

z dnia 25 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza
(daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., w ramach
programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem
bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza (dichlorowodorek daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, wskazuje, że wyniki badań i analiz nie stanowią uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza.

Wątpliwości budzi jakość przedstawionych dowodów naukowych. Wnioskowana terapia została bezpośrednio oceniona w porównaniu z terapią trójlekową z badaniu przeprowadzonym w populacji N=230 pacjentów, opublikowanym jako abstrakt/doniesienie konferencyjne, z metodyką ocenioną nisko (na 1 pkt w skali Jadad), w którym zauważa się nierówny udział pacjentów z poszczególnymi typami włóknienia wątroby, a badanie trwało 24 tygodnie. Porównania z terapią dwulekową mają podobne ograniczenia metodyczne.

W związku z umieszczeniem w nowym obwieszczeniu wchodzącym w życie 1 lipca 2015 roku programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) – Załącznik B.71 do obwieszczenia” dostępne będą inne technologie bezinterferonowe.

Czas obserwacji w przytoczonych badaniach jest stosunkowo krótki. 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 ocenianej terapii na kliniczne punkty końcowe, 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 refundowany, w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej.

Niezależnie od proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, ze względu na krótki czas obserwacji pacjentów, 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. przygotowanie 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 and ledaspiwir, ombitaswir, parytaprewir, rytonawir and dazabuwir i/lub kombinacje tych produktów.

Zaproponowany program lekowy może być organizacyjnie trudny do realizacji ze względu na zapisy, które wskazują na stosowanie schematu z lekiem nie posiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie kraju, a to skutkować może koniecznością zaopatrywania pacjentów w lek w drodze importu docelowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Daklinza (w postaci dichlorowodoru daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

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 (około 55-85%) rozwinię się postać przewlekła, 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.

Według danych otrzymanych z NFZ całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 wyniosła:

- w 2013 r. – 35 488,
- w 2014 r. – 36 106,
- w 2015 r. (pierwszy kwartał) – 18 980

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,
- Genotyp 1. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: BOC+PegIFN α +RBV, TVR+PegIFN α +RBV,
- symeprewir w terapii skojarzonej (od 1 maja 2015 roku)

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

Zgodnie z aktualnym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” obowiązującym od 1 maja br. refundacja telaprewiru i bocperewiru dotyczy schematu leczenia skojarzonego z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u chorych powyżej 18

roku życia z genotypem 1 oraz refundacja symeprewiru dotyczy schematu leczenia skojarzonego z interferonem pegylowanym alfa i rybawiryną u chorych powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a, u których stwierdza się mutację Q80K:

a) wcześniej nieleczonych albo

b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo

c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie) albo

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 Daklinza jest lekiem bezpośrednio działającym przeciwwirusowo (DAA); w swoim składzie zawiera daklataswir pod postacią dichlorowodoru (DCV), który jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A) - wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu.

Dopuszczone do obrotu są także produkty lecznicze Daklinza w opakowaniu zawierającym 28 tabletek po 30 mg powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych lub w nieperforowanych blistrach kalendarzowych oraz 28 tabletek po 60 mg powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych.

Produkt leczniczy Daklinza jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.

Schemat terapii określony w przedłożonym programie lekowym dotyczący stosowania daklataswiru precyzuje:

- dawka dzienna wynosi 60 mg (1 tabletkę 1 x dziennie)
- daklataswir stosowany jest w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty HCV, stosowanym w zakażeniach genotypem 1b w schematach zgodnych z opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub EPAR (ang. European Public Assessment Report – Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające).
- DCV nie może być stosowany:
 - w monoterapii;
 - z lekami, które w swoich charakterystykach nie posiadają opisu dawkowania z daklataswirem;
 - dłużej niż 24 tygodnie.

Powyższe zapisy programu lekowego wskazują,

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 daklataswiru, oparto na 25 pierwotnych badań klinicznych:

- 6 badań dotyczących [REDACTED]
- Chayama 2014 – jedyne badanie randomizowane dla porównania z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę ([REDACTED] vs TVR + PR), randomizacja dotyczy tylko pacjentów uprzednio nieleczonych (dla populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem jest to badanie jednoramienne). Badanie Chayama dostępne jest w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych i plakatu konferencyjnego, jednakże ze względu na fakt że jest to jedyne doniesienie prezentujące wyniki z porównania bezpośredniego zostało uwzględnione w analizie. Odpowiednie części badania Chayama 2014 (nRCT/RCT) zostały ocenione na 1/5 pkt w skali Jadad (przyznano punkt tylko za randomizację) i 6/8 w skali NICE. Badaniem objęto 119 pacjentów w ramieniu [REDACTED] i 111 w ramieniu kontrolnym w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych. W badaniu odpowiednio 40%, 21%, 14%, 13% i 5% pacjentów miało stopnie włóknienia określone jako F0, F1, F2, F3 i F4 (przy czym pacjenci nie mogli mieć marskości wątroby). W grupie kontrolnej stosującej TVR + PR24 takich pacjentów było odpowiednio 9%, 18%, 16%, 20% i 12%. W populacji pacjentów uprzednio leczonych odpowiednio 40%, 21%, 14%, 13% i 5% chorych stosujących [REDACTED] miało stopnie włóknienia F0, F1, F2, F3 i F4.
- HALLMARK-DUAL, (ocena części randomizowanej – 4/5 w skali Jadad, część otwarta 7/8 pkt. w skali NICE
 - grupa pacjentów z HCV GT1b uprzednio nieleczonych (randomizacja; grupa badana: DCV24 + [REDACTED] - 60 mg DCV raz dziennie oraz 100 mg [REDACTED] dwa razy dziennie (BID, twice daily) przez 24 tygodnie; grup kontrolna PLC, zamknięta po 12 tyg. trwania terapii (pacjenci z grupy kontrolnej po 12 tyg. trwania terapii zostali włączeni do innego badania),

- pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieskutecznie leczonych (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) schemat PR (60 mg DCV raz dziennie i 100 mg [] BID przez 24 tygodnie),
- pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania terapii PR, (60 mg DCV raz dziennie i 100 mg ASV BID przez 24 tygodnie),
- Kumada 2014, badanie nRCT, otwarta dwuramienna próba kliniczna, pacjenci z HCV GT1b uprzednio nieskutecznie leczonych (całkowity lub częściowy brak odpowiedzi) stosowało schemat PR (DCV 60 mg raz dziennie i [] 100 mg dwa razy na dobę (BID) przez 24 tygodnie); pacjenci przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania terapii PR (DCV 60 mg raz dziennie i [] 100 mg BID przez 24 tygodnie). Ocena w skali NICE 6/8 pkt,
- Lok 2012, otwarta randomizowana próba kliniczna, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na genotyp wirusa (1a/1b), punktem pierwszorzędowym – SVR12, pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczonych nieskutecznie (całkowity brak odpowiedzi) schematem PR, w ramach której pacjenci przyjmowali 60 mg DCV raz dziennie i 600 mg [] BID przez 24 tygodnie; 2/5 pkt. w skali Jadad,
- Lok 2014, otwarta randomizowana próba kliniczna, randomizacja wykonano metodą IVRS. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, 3/5 pkt. w skali Jadad. Grupy pacjentów: pacjenci z HCV GT1b uprzednio leczonych nieskutecznie (całkowity brak odpowiedzi) schematem PR, w ramach której pacjenci przyjmowali: o 60 mg DCV raz dziennie i 200 mg [] raz dziennie przez 24 tygodnie; lub 60 mg DCV raz dziennie i 200 mg [] BID przez 24 tygodnie,
- Suzuki 2013, badanie nRCT, dwuramienna próba kliniczna. Pierwszorzędowym punktem była SVR12, 5/8 pkt. w skali NICE,
- 1 badanie dotyczące []
[] skojarzenia z sofosbuwirem [] Sułkowski 2014 –populacja obejmuje uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZW C zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 w wieku 18–70 lat bez marskości wątroby oraz bez koinfekcji (HBV, HIV); liczebność grup od 14 (leczenie przez 24 tyg.) do 41 osób (leczenie przez 12 tyg.).

Skuteczność kliniczna

Wytyczne kliniczne wskazują, że punkt końcowy dotyczący 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) jest prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C. Należy mieć na uwadze że wspomniany punkt jest surogatem, jednakże jest on w pełni akceptowany przez EMA i FDA. Wykazano, że osiągnięcie SVR powoduje redukcję ryzyka wystąpienia odległych powikłań w pWZW C.

Wyniki japońskiego badania Chayama 2014 (abstrakt + poster konferencyjny) - populacja pacjentów uprzednio nieleczonych:

Bezpośrednie porównanie przeprowadzone w badaniu Chayama 2014 wykazało istotną statystycznie przewagę schematu [] nad TVR12 + PR24 pod względem odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby (wyniki dla SVR 12; :

- Stopień F2 - 94% vs 61%, RB = 1,54; 95%CI [1,37; 2,39]; NNT = 4 [2; 13]

- Stopień F3 - 87% vs 55%, RB = 1,59; 95%CI [1,37; 2,39]; NNT = 4 [2; 20]
- Stopień F4 - 100% vs 31%, RB = 2,89; 95%CI [1,31; 6,35]; NNT = 2 [1; 3]
- Stopień \geq F2 - 92% vs 51%, RB = 1,81; 95%CI [1,37; 2,39]; NNT = 3 [2; 4]
- Stopień F0–F4 - 89% vs 62%, RB = 1,43, 95%CI [1,22; 1,68]; NNT = 4 [3; 7]

Pacjenci uprzednio nieleczeni

Zestawienie skumulowanych wyników skuteczności wykazało, że w zależności od zastosowanego schematu wyniki są następujące (SVR12/24 n/N (% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)):

- ██████████: 288/322 (89% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)
- BOC+PR: 111/171 (65% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)
- TVR+PR: 459/592 (78% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)
- PR: 428/875 (49% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną (pr)

Zestawienie skumulowanych wyników skuteczności wykazało że w zależności od schematu (SVR12/24 n/N (%- odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)) wyniki są następujące:

- ██████████: 259/314 (82% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)
- BOC+PR: 49/75 (65% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)
- TVR+PR: 239/346 (69% - odsetek pacjentów którzy osiągnęli SVR)

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania lub z nietolerancją interferonu

Zestawienie skumulowanych wyników skuteczności wykazało, że w schemacie ██████████ (SVR12/24 n/N (%)) uzyskano odsetek odpowiedzi na poziomie 310 na 370 leczonych pacjentów (84%).

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo

Pacjenci uprzednio nieleczeni

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z japońskiego badania Chayama 2014 (abstrakt + poster konferencyjny)

W przypadku najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia anemii, bólu głowy, gorączki, nudności, obniżonego apetytu, wymiotów, wysypki, złego samopoczucia, zwiększonego stężenia kw. moczowego we krwi, natomiast wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zwiększonego stężenia AST, zwiększonego stężenia ALT. Różnica w ryzyku wystąpienia zmęczenia nie osiągnęła istotności statystycznej.

W przypadku nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3 i 4 zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zmniejszenia poziomu hemoglobiny $<9,0$ g/dl, całkowitej liczby limfocytów $<500/mm^3$, liczby neutrofilii $<750/mm^3$.

U pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii ██████████ (84%) w porównaniu do terapii TVR + PR (97%) i BOC + PR (99%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów przyjmujących schemat leczenia ██████████ i pacjentów TVR + PR (5%), niższego u pacjentów ze schematem BOC + PR (10%).

Zestawienie skumulowanych wyników badań dla populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZWC wywołanym HCV GT1b wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii ██████████ (87%) w porównaniu do terapii TVR + PR (99%), BOC + PR (99%), PR (98%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u niższego odsetka pacjentów ██████████ (5%) niż u pacjentów przyjmujących schematy TVR + PR (11%), BOC + PR (11%), PR (8%).

Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących ██████████ była porównywalna dla pacjentów przyjmujących DCV+SOF+/-RBV, z tym że dla tego drugiego schematu dostępne są wyniki łącznie dla genotypów 1,2 i 3.

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną (PR)

U pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie PR z pWZWC wywołanym HCV GT1b, zestawienie skumulowanych wyników z badań wskazuje na niższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii ██████████ (84%) w porównaniu do terapii TVR + PR (97%) i BOC + PR (99%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów przyjmujących schemat leczenia ██████████ i pacjentów TVR + PR (5%), niższego u pacjentów ze schematem BOC + PR (10%).

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania lub nietolerancją interferonu

U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu z pWZWC wywołanym HCV GT1b, odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla terapii ██████████ wynosił 87%, odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych 7%.

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wpływa:

- Odnalezione badania dotyczące stosowania dalaktaswiru w schematach były badaniami prowadzonymi metodą otwartej próby, co może wiązać się z wystąpieniem błędu detekcji.
- Część badań dotyczących DCV przeprowadzona była na populacji azjatyckiej (Chayama 2014, Kumada 2014, Suzuki 2013). Wg EPAR Daklinza na skuteczność daklataswiru nie wpływają takie parametry jak rasa, czy genotyp IL28B, jednakże należy na uwadze, że czynniki te mają znaczenie dla odpowiedzi na leczenie innymi terapiami WZW typu C. „Najwyższa częstość występowania genotypu C/C, jako kluczowego czynnika predykcyjnego uzyskania SVR, obserwowana jest wśród Azjatów (ponad 90%), rzadziej Europejczyków, Amerykanów i Latynosów, a najrzadziej wśród Afro-amerykanów (około 40%)” (Kozłowski 2012).
- Odnaleziono jedynie 1 badanie bezpośrednio porównujące schematy ██████████ i TVR+PR w populacji pacjentów nieleczonych z powodu zakażenia HCV GT1b. Jednakże powyższe badanie jest dostępne jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego. W przypadku pozostałych subpopulacji odnaleziono badanie bez odpowiedniej grupy kontrolnej. W związku z powyższym wyniki przedstawiono jako skumulowane, przez co wnioskowanie o sile interwencji względem komparatorów jest ograniczone.

Nie przedstawiono zestawienia wyników dla terapii opartej na DCV z innym doustnym schematem terapeutycznym, co wynika z tego, że przegląd systematyczny dotyczył jedynie porównania z refundowanymi komparatorami.

Dla subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu jako komparator wybrano terapię objawową rozumianą jako „brak leczenia przeciwwirusowego”, nie przedstawiono jednak wyników przeglądu systematycznego dla tak rozumianego komparatora (wyników z grup przyjmujących placebo lub wyniki dotyczących naturalnego przebiegu choroby), a jedynie powołano się na wyniki jednej publikacji - Jacobson 2013, odnalezionej „w ramach prac nad AKL”. Badanie to obejmowało jednak pacjentów z genotypem innym niż wnioskowany – genotypem 2 lub 3.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej. Zaproponowana umowa podziału ryzyka polega na zobowiązaniu się wnioskodawcy do:

[Redacted content]

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 daklataswirem względem komparatorów przeprowadzono dla następujących porównań:

- Pacjenci wcześniej nieleczeni, bez przeciwwskazań do zastosowania terapii IFN : PR / BOC+PR / TVR+PR
 - peginterferon + rybawiryna (PR)
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)

- boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
- Pacjenci nieleczeni z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN: terapia objawowa
 - leczenie objawowe – bez stosowania leczenia przeciwwirusowego
- Pacjenci nieskutecznie leczeni schematem PR (interferonem pegylowanym + rybawiryną): BOC + PR / TVR + PR
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
 - boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)

Wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Analizę przeprowadzono w dożywotnym (80 letnim) horyzoncie czasowym.

Uwzględnione kategorie kosztów: koszty leczenia przeciwwirusowego (daklataswir, asunaprewir, telaprewir, boceprewir, PegIFN α -2b), koszty leczenia działań niepożądanych (anemia, wysypka, świąd, biegunka, nudności), koszty monitorowania i diagnostyki pacjenta leczonego w programie.

Analiza ekonomiczna dla wszystkich subpopulacji wykazała, że uwzględniając RSS terapia DCV+ASV jest opłacalna, [redacted]

W przypadku nieuwzględnienia RSS oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo w porównaniu do każdego z komparatorów za wyjątkiem leczenia objawowego pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją interferonu (wartość ICUR ok. 70-72 tys. zł/QALY).

Opłacalność terapii DCV+ASV (wartości ICUR [zł/QALY])względem każdego z porównań.

Pacjenci uprzednio nieleczeni						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	PR	TPR	BPR	PR	TPR	BPR
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	135 212	285 330	154 761
NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	[redacted]	132 494	282 819	152 036
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną						
Perspektywa	z RSS		bez RSS			
	TPR	BPR	TPR	BPR		
NFZ	[redacted]	[redacted]	269 681	201 400		
NFZ+pacjent	[redacted]	[redacted]	267 041	198 454		
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania interferonu						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	Terapia objawowa					
NFZ	[redacted]			72 390		
NFZ+pacjent	[redacted]			69 511		

Przy uwzględnieniu RSS wszystkie warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują na [redacted].

W związku ze zmianą ceny boceprewiru od 1 maja 2015 r. z 13 433,60 zł na 11 156,52 zł, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniające powyższą zmianę. W populacji pacjentów uprzednio

nieleczonych terapia z wykorzystaniem daklataswiru przestała być dominująca nad terapią BPR, ale pozostała kosztowo-efektywna.

Cena progowa

Oszacowania ceny zbytu netto wykonane przez wnioskodawcę, dla której ICUR jest równy trzykrotnej wartości PKB *per capita*, tj. 119 577 zł wskazuje, że w zależności od porównania oraz założenia o uwzględnieniu RSS lub nie, cena progowa waha się od 26 994 zł do [REDACTED]

Wartości progowej ceny zbytu netto leku Daklinza w zależności od porównania i uwzględnienia RSS

Pacjenci uprzednio nieleczeni						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	PR	TPR	BPR	PR	TPR	BPR
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	37 510,77	26 994,50	35 922,02
NFZ+pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	38 279,60	27 220,82	36 387,59
Pacjenci leczeni nieskutecznie interferonem i rybawiryną						
Perspektywa	z RSS		bez RSS			
	TPR	BPR	TPR	BPR		
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	28 173,09	33 345,12		
NFZ+pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	28 415,15	33 654,38		
Pacjenci z przeciwwskazaniami/nietolerancją do stosowania interferonu						
Perspektywa	z RSS			bez RSS		
	Terapia objawowa					
NFZ	[REDACTED]			67 826,21		
NFZ+pacjent	[REDACTED]			69 406,07		

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wpływa:

- niepewność wykorzystanych wyników zdrowotnych, zwłaszcza brak RCT dla porównania z TPR w populacji pacjentów uprzednio leczonych interferonem, brak RCT dla porównania z BPR i PR w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych oraz uprzednio nieskutecznie leczonych interferonem oraz brak porównania z leczeniem objawowym;
- założenie, że SVR u pacjentów leczonych objawowo wyniesie 0%, nie uwzględnia wyzdowień niezależnych od przyjmowanego leczenia przeciwwirusowego i może spowodować zawyżenie rzeczywistego efektu zdrowotnego daklataswiru. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy wystąpienie SVR przy braku przyjmowania leczenia przeciwwirusowego może zawierać się w przedziale od 0% do 3,7%;
- ograniczona liczba dowodów naukowych dowodzących skuteczności skojarzenia [REDACTED]
- wyznaczenie średniego czasu terapii boceprewirem i telaprewirem, ze względu na brak danych dotyczących wykrywalności HCV RNA w trakcie trwania terapii u pacjentów z genotypem wirusa 1b, oparto na danych z badań klinicznych odnoszących się do populacji pacjentów z genotypem 1, bez wyszczególnienia podtypu 1b;

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.

Subpopulacja pacjentów uprzednio nieleczonych

Art. 13 pkt. 3 nie dotyczy, gdyż w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono randomizowane badanie kliniczne [Chayama 2014] dowodzące wyższości daklataswiru nad lekiem refundowanym w tym wskazaniu, tj. telaprewirem (hipoteza superiority w zakresie bezpieczeństwa).

Subpopulacja pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
Okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 zachodzą, gdyż dla tej subpopulacji nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość daklataswiru nad porównywanymi terapiami.

Urzędowa cena zbytu leku Daklinza dla pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonym interferonem+rybawiryną.

	bez RSS	z RSS
Wnioskowana urzędowa cena zbytu	██████	██████
Cena zbytu netto (perspektywa NFZ)	██████	██████
Cena zbytu netto (perspektywa wspólna)	██████	██████



Subpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Zapisy artykułu 13 pkt 3 Ustawy o refundacji nie dotyczą, gdyż nie ma refundowanego komparatora dla tej grupy chorych.

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.

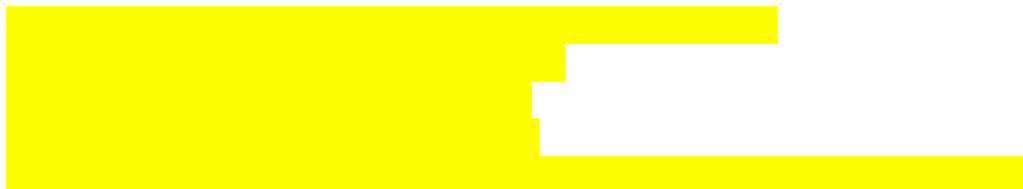
Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

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 daklataswirem (daklataswir+ [REDAKT]) 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 Daklinaza w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje [REDAKT]:



Wyniki wariantu maksymalnego, w którym wykorzystano ceny leków obliczone na podstawie danych NFZ, a więc uwzględniające prawdopodobny RSS alternatywnych leków, tj. przedstawiające ich realny koszt wskazują [REDAKT]

[REDAKT] Zmniejszanie się wydatków inkrementalnych w kolejnych latach wynika z założenia, że w kolejnych latach schemat [REDAKT] jest stosowany jedynie w pierwszej linii leczenia (redukcja populacji nieskutecznie leczonych schematami opartymi na interferonie, pacjenci ci w modelu nie generują kosztów w kolejnej linii leczenia – niezależnie od skuteczności działania daklataswiru) oraz z realizacji instrumentu dzielenia ryzyka. Wskazać jednak należy, że istotny jest również warunek, zgodnie z którym pacjenci po terapii opartej na daklataswirze nie są leczeni innym schematem leczenia. Założenie takie nie jest sprzeczne z obecnie obowiązującym programem leczenia przewlekłego WZW C. Podejście takie może zaniżyć realne wydatki płatnika w kolejnych latach refundacji.


Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant analizy, w którym uwzględniono niektóre zmiany dotyczące programu lekowego WZW C, które weszły w życie z dniem 1 maja br., tj. rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia oraz rozpoczęcie finansowania symeprewiru. Wyniki dodatkowego wariantu analizy wskazują, na [REDAKT]

[REDAKT] W ramach obliczeń własnych analityków Agencji uwzględniono dodatkowo cenę boceprewiru obowiązującą od maja br., która wskazuje na [REDAKT] w latach kolejnych. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że wykorzystana w obliczeniach cena symeprewiru pochodzi z obwieszczenia i nie zawiera zawartego prawdopodobnie RSS, który w znaczny sposób mógłby zmienić wyniki analizy – podwyższyć wydatki inkrementalne.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wpływa:

- wiarygodność oszacowań wpływu na budżet jest wyliczenie wielkości populacji jak najbliższej rzeczywistości. Z uwagi na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych analizę oparto na danych NFZ dotyczących sprzedaży PegIFN α , który wchodzi w skład wszystkich stosowanych obecnie schematów leczenia. Na podstawie zużycia leków od roku 2008 przeprowadzono prognozę liczby sprzedanych opakowań w latach 2016-2020.
- Uwzględnienie w analizie ekonomicznej kosztów leczenia powikłań WZW C (m.in. marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) nie zostały uwzględnione w BIA, gdyż najprawdopodobniej ujawniłyby się w dłuższym horyzoncie czasowym. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych, co można uznać za podejście konserwatywne.

- założenie, że terapie TPR i BPR zostaną całkowicie wyparte przez terapię opartą na daklataswirze może nie mieć miejsca w rzeczywistości.
- główny wariant analizy nie uwzględnia oszczędności długofalowych oraz kosztów leczenia działań niepożądanych
- oszacowanie odsetka pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN przeprowadzono na podstawie badań zagranicznych, ze względu na brak polskich danych dotyczących tego parametru. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających terapię w ramach I linii leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględniono chorych, którzy zostali zdiagnozowani we wcześniejszych latach jednak nie podjęli leczenia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. Na podstawie opublikowanych danych nie ma możliwości jednoznacznego określenia liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu pegylowanego. Szacując liczebność populacji z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu zasadne byłoby obliczenie skumulowanego odsetka, gdyż do terapii daklataswirem kwalifikowani mogliby zostać również pacjenci z poprzednich lat, a nie tylko z roku poprzedzającego pierwszy rok analizy. Oznacza to, że rzeczywista liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu w pierwszym roku horyzontu czasowego może być znacznie wyższa niż oszacowana w analizie głównej.
- ceny komparatorów użyte w wyliczeniach wariantu głównego (telaprewir, boceprewir, pegIFN α) są zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych i mogą nie przedstawiać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika, gdyż nie uwzględniają zawartych prawdopodobnie instrumentów dzielenia ryzyka.
- szacując populację i zużyte zasoby założono, że pacjenci leczeni są najbardziej skuteczną z możliwych terapii, tj. jeśli np. kwalifikują się do dwulekowej terapii PR lub trójlekowej terapii TPR, to zastosowana będzie bardziej skuteczna (i droższa) terapia trójlekowa. Dodatkowo założono, że pacjent po niepowodzeniu terapii w kolejnej linii może być leczony jedynie schematem o wyższej skuteczności. Zgodnie z takim podejściem od drugiego roku po wprowadzeniu refundacji leku Daklinza wszyscy pacjenci będą leczeni w pierwszej linii schematem z daklataswirem i, niezależnie od skuteczności tej terapii, nie będą przystępować do kolejnej linii leczenia. Przyjęcie powyższych założeń przez wnioskodawcę nie było błędem, wskazuje jednak na potencjalne niedoszacowanie wydatków płatnika w kolejnych latach, gdyż nie można wykluczyć, że część pacjentów po niepowodzeniu leczenia daklataswirem zostanie skierowana do leczenia innymi lekami.
- stosunkowo wysoki koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika w pierwszym roku refundacji wynika z faktu, że w pierwszych latach od wprowadzenia refundacji do terapii daklataswirem kwalifikowane będą również osoby po nieskutecznym leczeniu interferonem pegylowanym i rybawiryną, podczas gdy w latach kolejnych daklataswir stosowany będzie jedynie w pierwszej linii leczenia.

- 
- szacowany spadek wydatków inkrementalnych w kolejnych latach wynika z przyjętego w analizie wnioskodawcy założenia, zgodnie z którym pacjenci stosujący daklataswir w pierwszej linii leczenia i nie będą kwalifikowani do leczenia drugiej linii (TPR, BPR) niezależnie od efektu leczenia schematem opartym na daklataswirze. Generuje to mniejszą liczbę pacjentów w kolejnych latach refundacji i wynikające z tego mniejsze wydatki płatnika. Zwrócić jednak należy uwagę na fakt, że nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie tą terapią u 100% pacjentów. Zatem w przypadku braku odpowiedzi na leczenie konieczne będzie rozważenie

leczenia i uwzględnienia kosztów tego leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględnienie tych kosztów może wskazywać na niedoszacowanie wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

[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.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

W opinii ekspertów, ze względów epidemiologicznych korzystne byłoby rozszerzenie możliwości zastosowania takiego leczenia u chorych z włóknieniem F0-F1, które byłoby krokiem w kierunku eradykacji zakażenia w populacji polskiej. Ponadto, wprowadzenie do procedur kwalifikacyjnych badań elastograficznych na równych zasadach z biopsją jest ważnym krokiem przybliżającym zapisy programu lekowego do obowiązujących rekomendacji.

Wszyscy eksperci zwracają uwagę na potrzebę wprowadzenia programu lekowego obejmującego leczenie bez stosowania interferonu. Należy mieć na względzie, że od 1 lipca 2015 r wdrożony jest nowy program „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) – Załącznik B.71 do obwieszczenia” z zastosowaniem ombitaswiru, paritaprewiru, ritonawiru (1 kod EAN) oraz dasabuwiru (1 kod EAN).

W korespondencji z MZ, zamieszczono prośbą o szczegółowe przeanalizowanie zapisów pkt. 1c) kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego, w tym:

- a) w zakresie oceny włóknienia wątroby i odniesienie się do kwestii równoważności/braku równoważności, wiarygodności wyników stopnia włóknienia wątroby uzyskiwanych w badaniu biopsji oraz badaniach nieinwazyjnych,
- b) ewentualne wskazanie szczególnych grup pacjentów, u których wskazane jest wykonanie biopsji albo odstąpienie od ww. badania na korzyść nieinwazyjnego,
- c) oraz wskazanie, czy uzasadnionym jest pozostawienie zapisów ww. punktu w postaci niezmienionej, czy wprowadzenie innych zapisów, w tym w szczególności wskazujących na obligatoryjność wykonywania badania biopsji.

Wskazuje się, że zgodnie z dokumentami wytycznych klinicznych takich jak: AASLD 2015, DVA 2015, CASL 2015, WHO 2014, EASL 2015, PGE HCV 2015 oraz Stanowiska RP nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r w celu oceny stopnia zaawansowania włóknienia wątroby przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie nieinwazyjnych testów lub przeprowadzenie biopsji wątroby. Ocena stopnia zwłóknienia wątroby może być przeprowadzona początkowo przy pomocy nieinwazyjnych metod, a wykonanie biopsji wątroby zaleca się w przypadkach niejednoznacznych lub w przypadku współistnienia chorób wątroby o innej etiologii.

Wobec powyższego, biorąc także pod uwagę stanowisko ekspertów klinicznych rozważyć można pozostawienie zapisu o równoznaczności obu tych badań, a decyzję o wyborze metody diagnostycznej pozostawić hepatologom.

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 wprowadzeniu odpowiedników leków dostępnych w programach lekowych, których ochrona patentowa wygasła lub wygaśnie w najbliższym czasie. Lekami tymi są: rytuksymab, trastuzumab, pemetreksed, etanercept, aripiprazol oraz budesonid w skojarzeniu z formoterolem.

Uwzględnienie proponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania wygenerowanie sumaryczne oszczędności w wysokości [REDAKTOWANE]. Powyższe oszczędności rekompensują dodatkowe wydatków związane z finansowaniem ze środków publicznych daklataswiru jedynie dla wariantu analizy na budżet uwzględniającego RSS. W przypadku braku RSS rozwiązania przedstawione w analizie wnioskodawcy nie będą wystarczające.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną, w której rekomenduje się stosowanie [REDAKTOWANE]. Rekomendacja Polskiej Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV) dopuszcza stosowanie takiego skojarzenia pod warunkiem dopuszczenia do obrotu w Polsce [REDAKTOWANE].

Odnaleziono dwa dokumenty rekomendacji klinicznych dotyczące stosowania daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem: polskie wytyczne PGE HCV 2015 oraz wytyczne europejskie European Association for the Study of the Liver (EASL 2015). Oba dokumenty zalecają stosowanie powyższego schematu

[REDAKTOWANE]

Rekomendacja australijskiej agencji Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015) odnosi się do finansowania ze środków publicznych schematu daklataswiru [REDAKTOWANE].

Pomimo wykazanej skuteczności klinicznej schematu ██████████, PBAC nie rekomenduje jego finansowania ze środków publicznych.

W pozostałych rekomendacjach zaleca się finansowanie ze środków publicznych schematu daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015, Australia), National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2015, Irlandia), Scottish Medicines Consortium (SMC 2014, Szkocja), Haute Autorité de Santé (HAS 2014, Francja). W niemieckiej rekomendacji Der Gemeinsame Bundesausschuss / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (G-BA/IQWiG 2015) nie wykazano dodatkowej korzyści dla tego schematu u pacjentów nieleczonych wcześniej (z wyrównaną marskością wątroby, z genotypem 1) względem schematu PR, a także pacjentów leczonych bezskutecznie (z genotypem 1) dla terapii z daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (i/bez rybawiryny) względem schematu PR oraz schematu PR z boceprewirem lub telaprewirem. Natomiast niską korzyść wykazano u pacjentów nieleczonych wcześniej (bez marskości wątroby, z genotypem 1) dla terapii z daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem względem schematu PR z boceprewirem lub telaprewirem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.161.2015.2.RS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu Daklinza (w postaci dichlorowodorku daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, w ramach programu lekowego: „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (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 96/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Daklinza (dichlorowodorku daklataswiru), EAN: 5909991184971, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Daklinza (dichlorowodorku daklataswiru), EAN: 5909991184971, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-22/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Daklinza (daklataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)” Analiza weryfikacyjna.