



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Pegasys (peginterferon alfa-2a)
w ramach programu lekowego:
*„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C (ICD-10 18.2)”*
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-23/2015

Data ukończenia: 22 lipca 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów**AASLD/IDSA** - *American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America***AE** – analiza ekonomiczna**AFP** – alfa- fotoproteiny**AIH** – Autoimmunologiczne zapalenie wątroby**AKL** – analiza kliniczna leczenia**ALT, AIAT** - ang. *alanine aminotransferase*; Aminotransferaza alaninowa**AOTMiT, Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**AR** – analiza racjonalizacyjna**AST** – aminotransferaza asparaginianowa**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji**AWB** – analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy**BMI** – ang. *body mass index*, wskaźnik masy ciała**BRIEF** – ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, Kwestionariusz**CADTH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***CASL** - *Canadian Association for the Study of the Liver***CBCL** – ang. *The Child Behavior Checklist* , kwestionariusz**CDI** – ang. *The Children's Depression Inventory*, kwestionariusz**CHB** – cena hurtowa brutto**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**CHQ** – ang. *Child Health Questionnaire* – Parent Form 50, Dziecięca Skala Zdrowia**CI** - ang. *Confidence Interval*; przedział ufności**CZN** – cena zbytu netto**DVA** - *Department of Veterans Affairs***EASL** - *European Association for the Study of the Liver***EFTA** – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu**EMA** – europejska agencja leków (ang. *European Medicines Agency*)**ETR** – ang. *end-of-treatment virological response*, odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia**EVR** – ang. *early virological response*, wczesna odpowiedź wirusologiczna**FDA** – ang. *Food and Drug Administration*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków**GGN** – górna granica normy**GGT** – glutamylotransferaza**GIN** - *Guidelines International Network***GRADE** - ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; skala oceny siły dowodów**HAI** - *Histologic Activity Index*, skala do oceny obrazu histologicznego**HAS** – *Haute Autorité de Sante***HB** – poziom hemoglobiny**HBV** – ang. *hepatitis B virus*, wirus zapalenia wątroby typu B**HCV** – ang. *hepatitis C virus*, wirus zapalenia wątroby typu C**HCV RNA** – materiał genetyczny wirusa HCV**HDV** – ang. *hepatitis D virus*, wirus zapalenia wątroby typu D**HIV** – ang. *human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności**HR** – ang. *hazard ratio*, hazard względny**HRQoL** - ang. *health-related quality of life*, jakość życia związana ze zdrowiem**IDCT** - ang. *investigator driven clinical trial*, badanie inspirowane przez naukowców**IS** – istotny statystyczne**ITT** – ang. *intention-to-treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem**KCE** - *Belgian Health Care Knowledge Centre***Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)**LVL** – ang. *low viral load*, niski poziom wirerii**MZ** – Ministerstwo Zdrowia**NASPGHAN** - *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition***NEU** – liczba neutrofilii**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia**NHMRC** - *National Health and Medical Research Council***NICE** – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, Brytyjska Agencja HTA**NZGG** - *New Zealand Guidance***OR** - ang. *odds ratio*; iloraz szans**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee***PEG IFN** – peginterferon

PEG IFN alfa-2a – peginterferon alfa-2a

PGE HCV - Polska Grupa Ekspertów HCV

Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych – pismo znak: PLR.4600.432.2015.3.KB z dnia 01.06.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań

PL – program lekowy „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)”

PLC - placebo

PLT – liczba płytek krwi

PT – czas protrombinowy

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

QoL - ang. *quality of life*, jakość życia

RBV – rybawiryna

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Clinical Trial*)

RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne

RSS – ang. *risk sharing scheme*, instrument podziału ryzyka

RVR – ang. *rapid virological response*, szybka odpowiedź wirusologiczna

SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

SVR – ang. *sustained virological response*, trwała odpowiedź wirusologiczna

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TSH – hormon tyreotropowy

UCZ – urzędowa cena zbytu

UE – Unia Europejska

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

USG – badanie ultrasonograficzne

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

WBC – ang. *white blood cell*, liczba białych krwinek

WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
5. Ocena analizy wpływu na budżet	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	70
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	72
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	73
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	74
11. Opinie ekspertów.....	75
12. Kluczowe informacje i wnioski	77
13. Źródła.....	82
14. Załączniki	84

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) PLR.4600.432.(2).2015.KB
z dnia 29.04.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Pegasys, peginterferonum alfa-2a, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, kod EAN 5902768001013;

Wnioskowane wskazanie:

1. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C B 18.2
 - 1a. Pacjenci z genotypem 1 oraz cEVR uprzednio leczeni
 - 1b. Pacjenci z genotypem 1/4
 - 1c. Pacjenci z genotypem 2/3 oraz genotypem 1/4, LVL, RVR
 - 1d. Pacjenci z genotypem 2/3 LVL, RVR

Komentarz Agencji: Wnioskodawca wnioskuje o rozszerzenie populacji chorych, leczonych wnioskowanym lekiem w ramach przedmiotowego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”, o populację uprzednio nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat [na podstawie odpowiedzi Wnioskodawcy do Pisma ws. minimalnych]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Merck Sharp & Dohme Limited – PegIntron (peginterferon alfa-2b);

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Pegasys, peginterferonum alfa-2a, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, kod EAN 5902768001013;

stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 r. ż. (do momentu ukończenia 18 r. ż.), chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)”, został przekazany do Agencji dnia 30 kwietnia 2015 r. pismem znak PLR.4600.432.(2).2015.KB w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.) Zgodnie z treścią przedmiotowego programu lekowego we wnioskowanej populacji produkt leczniczy Pegasys będzie stosowany w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Zgodnie z wynikami analizy dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną oraz ich ChPL, a także zgodnie ze stanowiskiem RP nr 6/2013 i 5/2013 z dn. 21.01.2013 r. jak również rekomendacją Prezesa Agencji nr 5/2013 z dn. 21.01.2013 r., jedynym produktem RBV, który może być stosowany w skojarzeniu z Pegasys jest Copegus (podmiot odpowiedzialny Roche Polska Sp. z o.o.). Aktualnie wnioskowana technologia jest już finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” u pacjentów dorosłych.

Pismem z dnia 1 czerwca 2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-23/UK_MDa/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) – zwane dalej Pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Również w dniu 1 czerwca 2015 r. pismem znak PLR.4600.432.2015.3.KB, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy, firmy Roche Polska Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 17 czerwca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.432.2015.5.KB stanowiące postanowienie o zawieszeniu przedmiotowego postępowania w sprawie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii. Informacja o ponownym podjęciu zawieszono postępowania przekazana została Agencji w dn. 8.07.2015 r. pismem MZ znak PLR.4600.432.2015.6.KB z dnia 6.07.2015 r.

Również dnia 8 lipca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.432.2015.7.KB, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy względem wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Ostatecznie weryfikacji Agencji poddano następujące analizy i dokumenty przekazane przez wnioskodawcę:

- [REDAKTOWANE], „Pegasys® (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży” – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 30 czerwca 2015 r.;
- [REDAKTOWANE], „Pegasys® (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży” – Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 30 czerwca 2015 r.;
- [REDAKTOWANE], „Pegasys® (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży” – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 30 czerwca 2015 r.;
- [REDAKTOWANE], „Pegasys® (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych

dzieci i młodzieży” – Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 19 lutego 2015 r.;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały niemal wszystkie punkty wskazane w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Nadesłane uzupełnienia nadal nie zawierają poprawnego oszacowania rocznej liczebności populacji zgodnej z § 6. ust. 1 pkt 1 lit c przedmiotowego Rozporządzenia. Szczegółowy komentarz na ten temat znajduje się w rozdz. 5.3.1., w którym to przedstawiono również nadesłane do Agencji przez NFZ dane, wskazujące na liczebność tej populacji.

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

Produkt leczniczy Pegasys (peginterferon alfa-2a, PEG IFN alfa-2a) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci w wieku 5-17 lat). W poniższej tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowisko Rady Konsultacyjnej (RK) dot. bezpośrednio PEG IFN alfa-2a – jego zastosowania w populacji pacjentów dorosłych, kwalifikujących się do PL: „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Ponadto dotychczas przedmiotem oceny Agencji był również produkt leczniczy Copegus (RBV stosowana w skojarzeniu z Pegasys), uzyskując pozytywne opinie Rady Przejrzystości (RP) i Prezesa Agencji.

Szczegółowy opis powyższych stanowisk przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowisko Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Peginterferon alfa-2a		
Stanowisko RK nr 36/11/2009 z dn. 25 maja 2009 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (PEGASYS®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania peginterferonu alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych.</p> <p>Uzasadnienie: PEG IFN α-2a w połączeniu z RBV, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obciążona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania PEG IFN α-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji RBV w ramach wykazu leków refundowanych. (...)</p>	n.d.
Rybawiryna		
Stanowisko RP nr 6/2013 i 5/2013 z dn. 21 stycznia 2013 r. Rek. Prezesa Agencji nr 5/2013 z dn. 21 stycznia 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach programu lekowego wirusowego zapalenia wątroby wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa 2a (wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p>Uzasadnienie: Copegus (ribawiryna) w skojarzeniu z interferonem pegylovanym jest obowiązującym standardem leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Copegus (rybawiryna) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie leku Copegus w ramach PL wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a wydawanym bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, z zaproponowanym RSS.</p> <p>Z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i przeglądu leków aktualnie refundowanych w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C wynika, że standardowym leczeniem HCV jest terapia dwulekowa PEG IFN alfa (2a lub 2b) z RBV. Wytyczne nie różnicują wskazań do zastosowania PEG IFN alfa-2a i alfa-2b. Nie ma obecnie</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		jednoznacznych dowodów przewagi żadnego z wymienionych IFN. Copegus w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a wpisuje się w obowiązujące standardy leczenia osób przewlekle zakażonych HCV. Jest preparatem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej i znanym profilu bezpieczeństwa. Z AE wynika, iż proponowany RSS jest korzystny.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologię alternatywną dla wnioskowanego leku stanowi PEG IFN alfa-2b (produkt leczniczy PegIntron) stosowany, zgodnie z właściwym ChPL, we wnioskowanej populacji w skojarzeniu z RBV (produkt leczniczy Rebetol). Tenże schemat terapii był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w ramach wniosku dot. kwalifikacji świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C”, jako świadczenia gwarantowanego. Zarówno stanowisko RK nr 43/13/2010 z dn. 21 czerwca 2010 r., jak i opinia Prezesa Agencji nr 24/2010 z dn. 21 czerwca 2010 r. były rekomendacjami pozytywnymi.

Tabela 2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Świadczenie „Leczenie przewlekłego WZW typu C” – w tym PEG IFN alfa-2b		
Stanowisko RK nr 43/13/2010 z dn. 21 czerwca 2010r. Rek. Prezesa Agencji nr 24/2010 z dn. 21 czerwca 2010r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C”, zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że przedstawiony projekt programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) jest aprobowanym przez ekspertów klinicznych odbiciem obecnych standardów leczenia tego schorzenia oraz wiąże się z akceptowalnym, prognozowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Wnioskowane świadczenie zastępuje świadczenie: „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane świadczenie opieki zdrowotnej przeznaczone jest dla pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C powyżej 3-go roku życia, spełniających kryteria włączenia do programu. Zaproponowany schemat leczenia w terapii pierwszorazowej dla pacjentów pomiędzy 3-cim a 18-tym rokiem życia przewiduje zastosowanie interferonu pegylowanego alfa 2b lub w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania, interferonu rekombinowanego alfa 2b. (...) Zmiany (...) mają na celu zapewnienie pacjentom (...) standardów leczenia choroby zgodnych z najnowszą wiedzą w tej dziedzinie oraz „Konsensusem dotyczącym leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C” Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Substancje czynne wnioskowane do finansowania w ramach przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej są już finansowane ze środków publicznych, ich efektywność kliniczna nie budzi wątpliwości, a bezpieczeństwo stosowania jest akceptowalne.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekle zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. Hepatitis C Virus)

Przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C, ang. *chronic viral hepatitis C*) definiuje się jako długotrwałą (> 6 mies.) chorobę charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołaną przetrwałym zakażeniem HCV (Szczeklik 2014).

Wg definicji PZH z 2014 r. WZW C stwierdza się w przypadku wystąpienia jednego z poniższych:

- wykrycie kwasu nukleinowego wirusa WZW C w surowicy krwi (HCV RNA),
- wykrycie antygenu rdzeniowego wirusa WZW C (HCV-core),
- wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw WZW C (anty-HCV), potwierdzone testem na obecność przeciwciał (np. *immunoblot*) u osób starszych niż 18 mies., bez dowodu zwalczania zakażenia.

Powyższe kryteria laboratoryjne zostały dostosowane do definicji wprowadzonej przez Komisję Europejską w 2012 r. (2012/506/EU). Pierwotna definicja z 2005 r. nie uwzględniała podpunktu dot. antygenu rdzeniowego wirusa. Natomiast definicja z 2009 r. obejmuje wszystkie potwierdzone laboratoryjnie (test potwierdzenia obecności przeciwciał lub wykrycie materiału genetycznego wirusa) przypadki niezależnie od obrazu klinicznego i ewentualnych dowodów na przewlekle zapalenie wątroby. W szczególności w tę

definicję włączone są przypadki bezobjawowe. Ze względu na konieczność zapewnienia porównywalności z danymi z poprzednich lat, wszystkie przypadki WZW C od 2009 r. są w Polsce kwalifikowane równocześnie w oparciu o dwie definicje: z 2005 r. oraz z 2009 r., zmodyfikowaną w roku 2014 (PZH 2014).

Źródło: Szczeklik 2014, PZH 2014, Rosińska 2013;

Epidemiologia

Wg WHO na świecie jest ok. 150 mln osób przewlekle zakażonych HCV. W Polsce odsetek badanych osób, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-HCV we krwi wynosi w zależności od źródła od 0,95% (Parda 2014) do 1,9% (Szczeklik 2014). Rocznie rozpoznaje się około 2 000 nowych zakażeń HCV, z czego >95% dot. przewlekłej postaci choroby. Od 2006 r. obserwuje się stopniowy spadek liczby zarejestrowanych przypadków HCV (od ok. 3 tys. nowych przypadków w 2005 r. do 2,15 tys. w 2011 r.).

Wśród pacjentów <20 r.ż., najczęściej spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1 (80,6%). Odsetek pacjentów z genotypem 3 i 4 wynosi odpowiednio 7,1% i 11,4%. Chorych z zakażeniem mieszanym jest 0,8%, natomiast genotypy 2, 5 oraz 6 praktycznie nie występują (0%).

Źródło: Źródło: Szczeklik 2011, Panasiuk 2012, Parda 2014, Raport IOZ 2013-2014;

Tabela 3. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
[REDACTED]	Obecnie w Polsce liczba zarejestrowanych zakażeń HCV u dzieci wg danych NIZP-PZH wynosi w grupie 0-19 lat w latach 2009, 2010, 2011, 2012, i 2013 odpowiednio 114, 93, 80, 74, i 45 przypadków, w więc wskazuje tendencję spadkową. Jednak występowanie stałej, najwyższej liczby zakażeń HCV w grupie nastolatków (15-19 lat) odpowiednio w 2009, 2010, 2011, 2012 i 2013 – 95, 85, 55, 58 i 32 potwierdza zasadność leczenia tej grupy chorych, również ze względu na potencjalne ryzyko generowania przez nich w odległym czasie zakażeń wertykalnych tej etiologii.
[REDACTED]	350 osób ze wskazaniem do terapii podanej na początku formularza [wnioskowane wskazanie – przyp. analityka], 50 nowych przypadków w ciągu roku (oszacowanie własne).

Etiologia i patogeneza

Przyczyną WZW-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus z rodzaju *Hepacivirus*, rodziny *Flaviviridae*. Istnieje 7 głównych genotypów dzielących się na podtypy, różniących się między sobą m.in. wrażliwością na leki przeciwwirusowe. Duża zmienność genetyczna umożliwia przełamywanie mechanizmów obronnych, co w konsekwencji powoduje wyższą niż w przypadku innych wirusów hepatotropowych częstość zakażeń przewlekłych. HCV pierwotnie zakaża hepatocyty, w mniejszym stopniu limfocyty typu B i inne komórki układu odpornościowego. Czynniki ryzyka wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są: zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia, immunosupresja. Do zakażenia wirusem dochodzi najczęściej drogą pozajelitową, przeważnie w wyniku: podawania leków, przyjmowania dożylnie narkotyków, wieloletnich hemodializ czy transfuzji preparatów krwiopochodnych (obecnie ryzyko zakażenia tą drogą jest niewielkie). Ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową jest niskie (<0,01%) i wzrasta w przypadku par homoseksualnych (nawet do 8%). W przypadku kobiet w ciąży, ryzyko wertykalnego przeniesienia zakażenia z matki na dziecko szacuje się na 5%, jednak wartość ta może być wyższa w przypadku, gdy: w okresie okołoporodowym wiremia jest wysoka, matka poddawana jest immunosupresji lub istnieje u niej współzakażenie wirusem HIV.

Źródło: Szczeklik 2014, Dąbrowski 2010;

Klasyfikacja

Nie istnieje skala lub klasyfikacja używana w celu oceny zakażenia HCV. Istnieje jednak szereg skal do oceny jednego z następstw wirusowego zapalenia wątroby – włóknienia (ang. *liver fibrosis*) oraz nasilenia samego zapalenia. Wśród nich należy wymienić specjalnie zaprojektowane skalę dla pacjentów zakażonych HCV - skalę Metavir lub skalę HAI (ang. *Histologic Activity Index*) (szczegółowy opis w poniższych tabelach).

Tabela 4. Aktywność martwiczko-zapalna (*staging*) i włóknienie (*grading*) w obrazie histologicznym przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby

Obraz histologiczny	Współczynnik aktywności histologicznej (HAI)	
	Ciężkość	Punktacja
Stopień aktywności martwiczko-zapalnej		
Martwica okołowrotna obejmująca martwicę kęskową (MK) i/lub martwicę pomostową (MP)	Brak	0
	Łagodna	1

Obraz histologiczny	Współczynnik aktywności histologicznej (HAI)	
	Ciężkość	Punktacja
	Łagodna/średnia	2
	Średnia	3
	Ciężka	4
Martwica wewnątrzrazikowa zlewna	Brak	0
	Ogniskowa	1
	Część strefy 3	2
	Większość strefy 3	3
	Strefa 3+kilka MK	4
	Strefa 3+ liczne MK	5
Martwica wewnątrzrazikowa ogniskowa	Zajmujące całe/liczne gronka	6
	Brak	0
	≤1 ogniska w 10 p.w.	1
	2-4 ognisk w p.w.	2
	5-10 ognisk w p.w.	3
Martwica wewnątrzrazikowa – zapalenie wrotne	> 10 ognisk w p.w.	4
	Brak	0
	Łagodne	1
	Średnie	2
	Średnie/znaczne	3
	Znaczne	4
Łączne		0-18
Włóknienie		
Brak		0
Włóknienie wrotne – częściowe		1
Włóknienie wrotne – obejmujące większość		2
Włóknienie pomostowe – częściowe		3
Włóknienie pomostowe nasilone		4
Niekompletna marskość		5
Marskość		6

Źródło: Harrison 2012;

Tabela 5. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

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

Źródło: Baszczuk 2012;

Obraz kliniczny

Większość chorych nie odczuwa żadnych dolegliwości. Najczęstszym objawem jest uczucie zmęczenia, dość często – obniżony nastrój. Początkowo przebieg choroby jest zwykle bezobjawowy. W badaniu przedmiotowym często stwierdza się nieznaczne powiększenie wątroby, a w cięższych przypadkach miernie nasiloną żółtaczkę obecną stale lub pojawiającą się okresowo.

Większość zachorowań u dzieci, zwłaszcza nabytych na drodze wertykalnej, ma przebieg bezobjawowy mimo rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby. Okres inkubacji wynosi 1-5 miesięcy, a początek objawów jest podstępny. Prodromalne objawy grypopodobne występują w niespełna 25% przypadków. Czasem w przewlekłym zapaleniu wątroby stwierdza się hepatosplenomeglię. Wodobrzusza, palce pałeczkowate, rumień dłoni i pajęczki naczyniowe występują rzadko i wskazują na rozwój marskości wątroby. Charakterystyczną cechą przewlekłego HCV jest łagodne do umiarkowanego przewlekłe zwiększanie aktywności aminotransferaz, jednakże u dzieci bardzo często ich aktywność jest prawidłowa. Biopsja wykonywana w przypadkach przewlekłych wykazuje zapalenie triady wrotnej z obecnością komórek typowych dla przewlekłego zapalenia, nielicznymi skupiskami limfocytów, łagodnym stłuszczeniem wielokropelkowym i martwicą pomostową o różnym nasileniu, a także włóknieniem i marskością. U większości dzieci występuje jedynie łagodne i umiarkowane włóknienie. Przypadki marskości wątroby są sporadyczne w populacji pediatrycznej, ponieważ najczęściej rozwija się ona w wieku dorosłym (po 20-30 latach przewlekłego zakażenia HCV).

Źródło: Szczekliak 2014, Jackowska 2011;

Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywają badania serologiczne, ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego, w celu odróżnienia zakażenia czynnego od przebytego, wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe HCV RNA. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na zakażenie aktywne. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z ostrym WZW C i u chorych z upośledzoną odpornością. Ocena pacjentów przewlekle zakażonych HCV obejmuje:

- wywiad i badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne, m.in.: morfologię krwi (ocena liczby płytek, ALT, AST, PT), badania ogólne moczu,
- ilościowe oznaczenie RNA HCV i określenie genotypu wirusa u pacjentów, u których planuje się leczenie przeciwwirusowe,
- wykluczenie innych zakażeń, m.in.: HBV, HDV, HIV,
- biopsję wątroby (w uzasadnionych przypadkach), która obecnie jest zastępowana nieinwazyjnymi metodami oceny włóknienia.

U dzieci, w przypadkach chorób przewlekłych, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny marskości wątroby, takie jak choroba Wilsona, niedobór alfa1-antytrypsyny, AIH (autoimmunologiczne zapalenie wątroby), zapalenie wątroby wywołane lekami lub stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

Źródło: Szczekliak 2014, Jackowska 2011;

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC).

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

W leczeniu dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV stosuje się terapię peginterferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną.

Źródło: Szczekliak 2014, SIGN 2013, PGE HCV 2015;

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków, głównie, gdy choroba przebiega objawowo. U pozostałych chorych obserwuje się rozwój zapalenia przewlekłego, a u 5 - 20% z nich w ciągu 20 - 25 lat - marskość wątroby. Samoistna eliminacja HCV u chorych zakażonych przewlekle występuje bardzo rzadko (ok. 0,02% rocznie).

Przewlekła postać WZW C jest chorobą o powolnej progresji. Jej przebieg zależy od dynamiki włóknienia wątroby i marskiej przebudowy. Jest ona dwa razy większa u pacjentów ze zwiększoną aktywnością ALT (ok. 40% wszystkich zakażonych). Około 5% dzieci, u których istnieje ryzyko wertykalnej transmisji HCV ulega zakażeniu, a u blisko 30% zakażenie wygasa samoistnie do 2 r. ż. Rokowanie odległe u dzieci nie zostało jednoznacznie określone. Ograniczone dane z 30-letniej obserwacji niemowląt po przetoczeniowej ekspozycji na HCV sugerują niższy odsetek rozwoju marskości wątroby w porównaniu z dorosłymi. U dorosłych chorych zakażenie przewlekle może prowadzić do krieglobulinemii mieszanej, guzkowego zapalenia tętnic, zespołu, który przypomina zespół suchości i błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Źródło: Szczekliak 2014, Jackowska 2011;

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<p>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj</p>	<p>• Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, kod EAN 5902768001013</p>
--	--

i wielkość opakowania, EAN	
Kod ATC	L03AB61, grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony
Substancja czynna	peginterferon alfa-2a
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksyglu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach <i>in vitro</i> działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000 Da, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000 Da.

Źródło: ChPL Pegasys (data ostatniej aktualizacji: 12.12.2014 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna										
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20.06.2002 r.										
Wnioskowane wskazanie *	1. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C B 18.2 1a. Pacjenci z genotypem 1 oraz cEVR uprzednio leczeni 1b. Pacjenci z genotypem 1/4 1c. Pacjenci z genotypem 2/3 oraz genotypem 1/4, LVL, RVR 1d. Pacjenci z genotypem 2/3 LVL, RVR										
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawki produktu Pegasys i rybawiryny zalecane u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat z WZW C, mających powierzchnię ciała (pc) większą niż 0,7 m ² przedstawiono w poniższej tabeli: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Zakres powierzchni ciała (m²)</th> <th>Dawka tygodniowa (µg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,71-0,74</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>0,75 -1,08</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>1,09 -1,51</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>>1,51</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table> <p>U dzieci i młodzieży należy stosować produkt Pegasys w ampułkostrzykawkach. Pegasys we wstrzykiwaczu nie pozwala na odpowiednią modyfikację dawkowania u tych pacjentów. U pacjentów, u których leczenie będzie rozpoczynane przed ukończeniem 18. r. ż., należy utrzymać dawki pediatryczne do końca terapii. Pegasys nie powinien być stosowany u dzieci o powierzchni ciała (pc.) mniejszej niż 0,71 m², gdyż nie ma dostępnych danych dla tej subpopulacji. Do obliczenia powierzchni ciała (pc.) należy użyć wzoru Mostellera.</p> <p>Czas trwania leczenia produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci i młodzieży z przewlekłym WZW C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3 powinni przyjmować produkt przez 24 tyg., natomiast pacjenci zakażeni innymi genotypami powinny być leczeni przez 48 tyg. Pacjenci, u których po 24 tyg. leczenia HCV RNA jest wciąż wykrywalny powinni je przerwać, ponieważ osiągnięcie u nich trwałej odpowiedzi wirusologicznej w wyniku dalszego leczenia jest mało prawdopodobne.</p> <p>U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat chorujących na WZW C, zalecana dawka rybawiryny szacowana jest w oparciu o masę ciała, z dawką celowaną na poziomie 15 mg/kg masy ciała na dzień, podawaną w dwóch porcjach.</p>	Zakres powierzchni ciała (m ²)	Dawka tygodniowa (µg)	0,71-0,74	65	0,75 -1,08	90	1,09 -1,51	135	>1,51	180
Zakres powierzchni ciała (m ²)	Dawka tygodniowa (µg)										
0,71-0,74	65										
0,75 -1,08	90										
1,09 -1,51	135										
>1,51	180										
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B <p>Produkt Pegasys jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pzw B) z obecnością antygenu otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B (ang-HBeAg) i bez, u dorosłych pacjentów ze skompensowaną chorobą wątroby, z oznakami replikacji wirusowej i z podwyższoną aktywnością AIAT lub z potwierdzonym histologicznie zapaleniem i (lub) włóknieniem wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C <p><u>Dorośli pacjenci</u> Pegasys jest wskazany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (CHC) u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby.</p>										
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu; Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej; Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby; Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy; Współistniejące zakażenie HIV-HCV i marskość wątroby lub zmiany ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie produkty lecznicze jak atazanawir i indynawir; Leczenie skojarzone z telbivudyną; Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w produkcie a alkoholu benzylowego; 										

	• U dzieci i młodzieży występowanie lub stwierdzone w wywiadzie ciężkie zaburzenia;
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

* **Komentarz analityka Agencji:** Zgodnie ze wskazaniem zawartym we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, lek Pegasys ma być stosowany u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, w tym z genotypem 1 oraz cEVR uprzednio leczonych (wskazanie 1a.), pacjentów z genotypem 1/4 (wskazanie 1b.), pacjentów z genotypem 2/3 oraz genotypem 1/4, LVL, RVR (wskazanie 1c.) oraz pacjentów z genotypem 2/3, LVL, RVR (wskazanie 1d.) Wskazanie 1a jednoznacznie określa, że populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych, natomiast parametr RVR, ze względu na fakt, iż jest wyznaczany podczas trwania terapii, również wskazuje na populację pacjentów wcześniej poddanych leczeniu (wskazanie 1c. oraz 1d.). Wszystkie przedłożone analizy (AKL, AWB, AE) zostały wykonane w oparciu o założenie, że pacjenci nie byli wcześniej leczeni. Dodatkowo należy zauważyć, iż również zapisy dostarczonej do Agencji przez MZ uzgodnionej z wnioskodawcą wersji programu lekowego (PL), nie są zgodne ze wskazaniem określonym we wniosku, natomiast spójne są z założeniami dot. populacji docelowej, przyjętymi w przedłożonych analizach. Powyższe wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi Wnioskodawca poinformował, że (...) przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia populacji chorych leczonych peginterferonem alfa-2a o grupę nieleczonych uprzednio dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 roku życia (...) Wnioskodawca do wniosku załączył projekt programu lekowego rozszerzony o wnioskowaną populację. Wszystkie wykonane analizy (...) zostały wykonane we wskazaniu dotyczącym leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży. Wniosek stanowi więc uzupełnienie obowiązującego Programu lekowego i odnosi się jedynie do wprowadzenia możliwości leczenia lekiem Pegasys wśród chorych od 5 do 18 roku życia (...). Należy zauważyć, że powyższa odpowiedź Wnioskodawcy potwierdza zgodność przedłożonych analiz z uzgodnioną z MZ wersją PL, wskazując jednocześnie, iż właśnie uzgodniony projekt PL odzwierciedla wnioskowane wskazanie. Nie precyzuje natomiast przyczyny rozbieżności pomiędzy wskazaniem zawartym we wniosku, a wnioskowaną populacją opisaną w projekcie PL. Mając na uwadze powyższe w ramach prac nad niniejszą AWA uznano, iż wnioskowane wskazanie jest określone, przekazany przez MZ wraz ze zleceniem, uzgodnionym projektem PL.

Zgodnie z treścią przedmiotowego programu lekowego produkt leczniczy Pegasys będzie stosowany w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Analiza dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających RBV oraz ich ChPL, wskazuje, iż jedynym produktem RBV, który może być stosowany w skojarzeniu z Pegasys, jest produkt leczniczy Copegus (podmiot odpowiedzialny Roche Polska Sp. z o.o.). Jest to zgodnie ze stanowiskiem RP nr 6/2013 i 5/2013 z dn. 21.01.2013 r. oraz rekomendacją Prezesa Agencji nr 5/2013 z dn. 21.01.2013 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B.18.2)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1074.1 Peginterferonum alfa-2a. (istniejąca grupa limitowa, w ramach której Pegasys jest obecnie refundowany)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: Dokumenty dołączone do wniosku o refundację

Opis proponowanego programu lekowego (PL)**Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego**

Nazwa programu	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)”
Cel programu	Optymalizacja leczenia WZW C u nieleczonych dzieci i młodzieży
Kryteria włączenia do programu	<p>1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 r.ż., chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, 2) obecność przeciwciał anti-HCV, 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. <p>U pacjentów z genotypem 2 i 3 można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyn ki badania elastograficznego.</p> <p>U pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przelyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilią i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, można odstąpić od biopsji wątroby i w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić wyn k badania elastograficznego.</p> <p>2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 r.ż. z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p> <p>3. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 5 r.ż. stosuje się wyłącznie PEG IFN alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b. U świadczeniobiorców powyżej 5 r.ż. stosuje się PEG IFN alfa-2a albo PEG IFN alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b.</p> <p>4. PEG IFN alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) u świadczeniobiorców dializowanych; b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych; c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na RBV; 2) w leczeniu skojarzonym z RBV u świadczeniobiorców: <ol style="list-style-type: none"> a) nieleczonych uprzednio IFN; b) z nawrotem zakażenia; c) u których terapia IFN rekombinowanym alfa lub IFN rekombinowanym alfa i RBV okazała się nieskuteczna; d) przed i po przeszczepach narządowych; e) u których terapia PEG IFN innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby; <p>5. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia PEG IFN alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby; - pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym; <p>6. IFN rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w ramach monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) u świadczeniobiorców dializowanych; b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych; c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na RBV; 2) w leczeniu skojarzonym z RBV. <p>U świadczeniobiorców od 3 do 18 r.ż. stosuje się IFN rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) brak wcześniejszego leczenia; b) brak cech dekomensacji czynności wątroby; c) stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy; d) stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV w surowicy. <p>7. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia IFN rekombinowanymi alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przeciwwskazania do stosowania PEG IFN; 2) nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu PEG IFN; 3) przeciwwskazania do stosowania PEG IFN alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 r.ż. <p>IFN rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany ty ko w przypadku niemożliwości zastosowania PEG IFN alfa.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1. Ujawnienie okoliczności określonych w ust. <i>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu w trakcie leczenia</i>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; • niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV; • niewyrównana marskość wątroby; • ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba

	<p>wieńcowa;</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewyrównana cukrzyca insulinozależna; • choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); • niewyrównana nadczynność tarczycy; • retinopatia (po konsultacji okulistyckiej); • padaczka (po konsultacji neurologicznej); • czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; • ciąża lub karmienie piersią; • czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); • choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej; hematologicznej lub hematologicznej); • inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny, telaprewiru albo boceprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. <p>2. Działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii lekarza prowadzącego terapię lub • zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych. <p>3. Brak skuteczności leczenia zgodnie z zasadami określonymi dla poszczególnych leków stosowanych w programie.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	Zgodnie z dokumentem Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; • morfologia krwi; • oznaczenie poziomu ALT (ang. <i>alanine aminotransferase</i>; aminotransferaza alaninowa); • proteinogram; • czas lub wskaźnik protrombinowy; • oznaczenie autoprzeciwciał; • oznaczenie poziomu TSH; • oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; • oznaczenie poziomu kwasu moczowego; • oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; • oznaczenie poziomu glukozy; • oznaczenie przeciwciał anti-HIV; • oznaczenie antygenu HBs; • USG jamy brzusznej; • biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji; • próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; • oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych interferonami pegylowanymi; <p>Monitorowanie leczenia interferonem alfa pegylowanym, m.in.:</p> <p>1. Świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3:</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; <p>b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; <p>c) w 12 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; <p>d) w 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP;

	<ul style="list-style-type: none"> - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; e) w 48 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; 2. Świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4: <ul style="list-style-type: none"> a) w 1 dniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; c) w 4 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprawirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiremią, poniżej 600 000 IU/ml; e) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; f) w 12 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; h) w 24 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - oznaczenie poziomu AFP; i) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, a bo 72 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; j) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, a bo 96 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;
--	--

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego w WZW C przeszukano (data wyszukiwania: 13.05.2015 r.) strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj.: *Department of Veterans Affairs (DVA)*, *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*, *Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE HCV)*, *American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, *Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO)*, *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *New Zealand Guidance Group (NZGG)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, *Guidelines International Network (GIN)* oraz *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*. Ze względu na przedmiot wniosku (populacja pediatryczna) skupiono się na rekomendacjach dot. leczenia dzieci i młodzieży. Ostatecznie odnaleziono: 1 wytyczną pochodzącą z 2015 r. (*PGE HCV 2015*), 1 rekomendację *WHO 2014*, dwie rekomendacje z 2013 r. (*SIGN 2013*, *WGO 2013*) oraz jedną z 2012 r. (*NASPGHAN 2012*). W leczeniu dzieci chorych na przewlekłe WZW typu C wszystkie wytyczne wskazywały na stosowanie peginterferonów w skojarzeniu z rybawiryną, jako zalecanej opcji terapeutycznej. W przypadku *PGE HCV 2015* oraz *NASPGHAN 2012* rekomendowaną interwencją był PEG IFN alfa + RBV. W większości rekomendacji (*WHO 2014*, *WGO 2013*, *NASPGHAN 2012*) zalecano terapię trwającą 24 – 48 tyg., w zależności od genotypu choroby (24 tyg. – u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3, 48 tyg. – u pacjentów z genotypem 1 lub 4).

Charakterystykę odnalezionych rekomendacji odnoszących się do standardów terapii WZW C u dzieci przedstawiono w poniższej tabeli.

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B.18.2)

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu WZW-C u dzieci i młodzieży

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV), 2015	Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu dowodów naukowych	Zakażenia wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczy się rutynowo terapią dwulekową PEG IFN alfa i RBV .
Ogóln światowe World Health Organization (WHO), 2014	Diagnoza, opieka oraz leczenie osób z WZW C	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	Wszyscy pacjenci (zarówno dorośli jak i dzieci) z przewlekłym WZW C powinni zostać poddani terapii antywirusowej. WHO rekomenduje stosowanie PEG IFN w skojarzeniu z RBV : <ul style="list-style-type: none"> • przez 48 tyg. u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa (czas trwania leczenia może zostać wydłużony do 72 tyg. w przypadku DVR lub skrócona do 24 tyg. w przypadku RVR *, • przez 24 tyg. u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3, • przez 12 tyg. w przypadku, gdy po 12 tyg. terapii pacjent nie osiągnął obniżenia poziomu HCV RNA o co najmniej 2 log₁₀ w porównaniu z początkiem leczenia. Stosowanie terapii PEG IFN zalecane jest jedynie u pacjentów powyżej 2 r.ż.
Szkocja Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013	Postępowanie w WZW C	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci chore na WZW C (bez względu na genotyp wirusa), u których występuje umiarkowana lub ciężka postać choroby wątroby, powinny zostać poddane terapii PEG IFN i RBV. • Dzieci zakażone genotypem 2 lub 3 HCV powinny zostać poddane terapii PEG IFN i RBV, bez względu na stopień zaawansowania choroby. • U dzieci z łagodną postacią choroby, zakażonych genotypem 2 lub 3 zaleca się rozważenie stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. • U dzieci zakażonych genotypem 1 wirusa, stosowanie inhibitorów proteaz powinno zostać rozważone jedynie w ramach badań klinicznych. • Terapia powinna być prowadzona pod kontrolą pediatry doświadczonego w leczeniu dzieci chorych na WZW C.
Ogóln światowe World Gastroenterology Organisation (WGO), 2013	Diagnoza, postępowanie i zapobieganie WZW C	Dowody empiryczne pochodzące od ekspertów regionalnych i towarzystw	W przypadku dzieci chorych na WZW C, w zależności od genotypu choroby, WGO rekomenduje stosowanie PEG IFN z RBV przez 24-48 tyg. Zgodnie z zaleceniami pacjenci poniżej 18 r. ż. należą do jednej z grup, dla których terapia powinna być zindywidualizowana, natomiast w przypadku chorych < 5 r. ż. należy wykazać szczególną ostrożność przy terapii interferonowej. Dawka PEG IFN powinna być oszacowana w oparciu o powierzchnię ciała, natomiast RBV powinna być stosowana w dawce 15 mg/kg/dzień.
USA North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), 2012	Postępowanie, diagnoza i leczenie WZW typu C u niemowląt, dzieci i młodzieży	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	U dorosłych i dzieci w wieku 3-17 lat, jako I linię leczenia rekomenduje się kombinację leków zatwierdzonych przez FDA: peginterferon alfa w skojarzeniu z RBV . Zalecana długość terapii wynosi 48 tyg. w leczeniu chorych z genotypem 1 lub 4 i 24 tyg. w leczeniu pacjentów z genotypem 2 lub 3.

* DVR (and. *delayed virological response*, opóźniona odpowiedź wirusologiczna) – definiowane jako obniżenie poziomu HCV RNA o więcej niż 2 log₁₀, wykrywalne w 12 tyg. leczenia i niewykrywalne w tygodniu 24; RVR (ang. *rapid virological response*, szybka odpowiedź wirusologiczna) – definiowane jako niewykrywalne HCV RNA 4 tyg. po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu stwardnienie rozsiane w opinii ankieterowanych ekspertów klinicznych

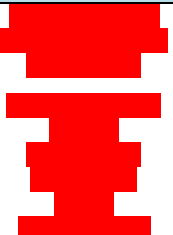
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Zgodnie z programem Leczenia Przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) finansowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia p.2 „U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo rekombinowany alfa-2b”.	Zgodnie z zasadami personalizacji medycyny, finansowanie ze środków publicznych leczenia dzieci zakażonych HCV Pegylowanym interferonem alfa-2a (Pegasys) jak i Peg-alfa 2b (Pegintron), w obu przypadkach z rybawiryną, umożliwi lepsze dostosowanie terapii do potrzeb określonego pacjenta.	Obecnie stosowane jest wyłącznie leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b z rybawiryną.	Obecnie stosowane jest wyłącznie leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b z rybawiryną. Doświadczenia polskie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci pegylowanym interferonem alfa-2a (Pegasys) + rybawiryną opublikowano na łamach Acta Pol Pharm. 2012;69(2):319-26. Skuteczność tej terapii mierzoną uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR-sustained viral response) wyniosła 77,5%.	„Zakażenia wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFNa i RBV.”
	Peginterferon alfa-2b + rybawiryną (25%) Brak aktywnego leczenia (70%)	Interferon rekombinowany + rybawiryna	Interferon rekombinowany + rybawiryna	Spośród terapii zarejestrowanych dla grupy wiekowej opisanej we wnioskowanym rozszerzeniu programu najskuteczniejszym leczeniem jest terapia skojarzona peginterferonem alfa-2a lub alfa-2b i rybawiryną. Technologie zawierające leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym nie są dostępne dla tej populacji.	1) Peginterferon alfa-2a z rybawiryną 2) Peginterferon alfa-2b z rybawiryną

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	LF	WOF	PO	DS
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297,00	311,85	311,85	B.2	bezpłatne	0
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219		712,80	748,44	748,44			
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318		475,20	498,96	498,96			
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417		891,00	935,55	935,55			
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516		594,00	623,70	623,70			
Ribavirinum	Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990043798	1075.0, Ribavirinum	1261,98	1325,08	1324,90			
	Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223		1893,02	1987,67	1987,34			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	LF	WOF	PO	DS
	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828		1577,26	1656,12	1656,12			
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3. Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	B.2; B.1		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66			

PO – poziom odpłatności, DS – dopłata świadczeniobiorcy, WOF-wskazania objęte refundacją, LF- Limit finansowania, CHB- Cena hurtowa brutto, UCZ - Urzędowa cena zbytu, B.1 – Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”;

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL Wnioskodawcy, jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto PEG IFN alfa-2b – lek PegIntron (stosowany w skojarzeniu z RBV – lek Rebetol). Jest to schemat terapii rekomendowany przez wszystkie odnalezione wytyczne oraz powszechnie stosowany w leczeniu WZW typu C u dzieci. Ponadto jest on finansowany ze środków publicznych w ramach aktualnie obowiązującego Programu lekowego *leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)* m.in. we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z aktualnie obowiązującym PL u pacjentów od 3 r. ż. stosuje się również rekombinowany interferon alfa-2b. Jednakże ze względu na fakt, iż kryteria kwalifikacji do leczenia tą technologią obejmują przeciwwskazania, nietolerancję lub działania niepożądane związane z terapią peginterferonem, nieprzyjęcie rekombinowanego interferonu alfa-2b jako dodatkowego komparatora jest uzasadnione. Ponadto zgodnie z danymi przekazanymi Agencji w dn. 12.06.2015 r. z Centrali NFZ (pismo znak DGL.4502.136.2015 W.17528.WOK) *pacjentów we wskazanym przedziale wiekowym [do 18 r.ż. – przypis analityka Agencji], u których stosowany był interferon rekombinowany alfa-2b nie stwierdzono*. Oznacza to, że w praktyce technologia ta nie jest stosowana. Potwierdzone jest to również opinią ekspercką [redacted], w której jedynie terapia PEG IFN alfa-2b w skojarzeniu z RBV wymieniana jest jako technologia medyczna stosowana obecnie we wnioskowanym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatora.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> PEG IFN alfa-2b (w skojarzeniu z RBV) 	<p>Większość odnalezionych wytycznych zagranicznych, jak również zalecenia wydane przez polską Grupę Ekspertów w 2011 roku, w przypadku leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u chorych poniżej 18. roku życia zaleca stosowanie pegylogowanych interferonów alfa podawanych w skojarzeniu z rybawiryną. Wszystkie zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania tych leków w populacji docelowej dla niniejszego raportu są pozytywne. (...)</p> <p>Peginterferon alfa-2b finansowany jest (...) także u dzieci i młodzieży powyżej 3. roku życia, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i po niepowodzeniu leczenia. W ramach omawianego programu lekowego w leczeniu dzieci powyżej 3. roku życia oraz młodzieży finansowany jest również rekombinowany interferon alfa-2b, jednak jedynie w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania peginterferonów. Zatem nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie.</p> <p>Ponadto w programie lekowym zapisano, że u osób w wieku 3-18 lat należy stosować peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną lub, w przypadku przeciwwskazań do takiej terapii skojarzonej, w monoterapii. (...)</p>	<p>Wybór zasadny; biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskowana technologia ma być dostępna w ramach Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2), wybór substancji aktualnie stosowanej we wnioskowanym wskazaniu oraz finansowanej w ramach tego programu jako komparatora, jest w pełni uzasadniony.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączone zostały 2 opracowania wtórne: *Druyts 2013* oraz *Hartwell 2014* (wyszukiwanie aktualne na dzień 19.01.2015 r.). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania kontrolnego (wyszukiwanie dnia 28.05.2015 r.) w bazach MEDLINE, Embase i The Cochrane Library nie odnaleziono innych przeglądów wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RBV w leczeniu WZW typu C u dzieci i młodzieży. Zaprezentowane przez Wnioskodawcę przeglądy wtórne były przeglądami systematycznymi wg. kryteriów Cooka (przy czym w przypadku przeglądu *Druyts 2013* nie przeprowadzono krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy), a ich szczegółowy opis przedstawiono w poniższej tabeli. Autorzy obu badań uzyskali wyniki wskazujące na skuteczność terapii PEG IFN + RBV w leczeniu WZW C u dzieci.

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną terapii PEG IFN alfa-2a + RBV

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Druyts 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Cel: Skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG IFN alfa-2a lub PEG IFN alfa-2b stosowanych w skojarzeniu z RBV u dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe WZW C;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza);</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline, Embase, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials – do 1-7 X 2014 r., listy referencji opublikowanych przeglądów systematycznych oraz włączonych badań klinicznych;</p>	<p>Populacja: dzieci i młodzież (wiek: 3 – 18 lat) z potwierdzonym WZW C; Badania wykluczano, jeżeli pacjenci mieli współistniejące choroby wirusowe (HIV, WZW B).</p> <p>Interwencja: PEG IFN alfa-2a lub PEG IFN alfa-2b podawane w terapii skojarzonej z RBV przez pełen cykl leczenia (zwykle 48 tyg. dla chorych zakażonych WZW C o genotypie 1 lub 4 lub 24 tyg. dla chorych z zakażonych genotypem 2 lub 3);</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR (ang. <i>sustained virologic response</i>, trwała odpowiedź wirusologiczna) – niewykrywalne HCV RNA pod koniec okresu <i>follow-up</i> trwającego 24 tyg., • cEVR (ang. <i>complete early virologic response</i>, wczesna odpowiedź wirusologiczna) – niewykrywalne HCV RNA w 12 tyg. leczenia, • nawrót – ponownie wykrywalne HCV RNA podczas 24 tyg. okresu <i>follow-up</i>, • przerwanie udziału w badaniu (z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, ponownego wykrycia HCV RNA podczas leczenia lub zdarzeń niepożądanych), • zdarzenia niepożądane (hematologiczne, dermatologiczne), • wpływ terapii na zahamowanie wzrostu; <p>Metodyka: Wykluczano badania obserwacyjne i abstrakty konferencyjne.</p>	<p>Włączone badania: 8 badań, spośród których w 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG IFN alfa-2a + RBV (<i>Sokal 2010, PEDS-C</i>), jedno badanie opublikowane zostało w jęz. chińskim (<i>Zhang 2005</i>), natomiast w pozostałych badaniach chorzy przyjmowali terapię PEG IFN alfa-2b + RBV;</p> <p>Kluczowe wyniki: W publikacji prezentowano łączne wyniki uzyskane dla terapii PEG IFN, bez rozróżnienia typu interferonu, dlatego nie zaprezentowano ich w ramach niniejszej AWA. Wyniki uzyskane z poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (<i>Sokal 2010, PEDS-C</i>) przedstawione zostały w części <i>Wyniki analizy skuteczności</i> oraz <i>Wyniki analizy bezpieczeństwa</i> niniejszej analizy;</p> <p>Wyniki analizy wrażliwości wskazują na brak różnic pomiędzy terapią PEG IFN alfa-2a i PEG-IFN alfa-2b, stosowanych w skojarzeniu z RBV, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia PEG IFN + RBV stanowi skuteczną metodę leczenia WZW C u dzieci i młodzieży. Rzadko występujące przypadki przerwania leczenia związane są z powszechnie występującymi zdarzeniami niepożądanymi (głównie o podłożu dermatologicznym i hematologicznym);</p>
<p>Hartwell 2014*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR)</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej i efektywności-kosztowej terapii PEG IFN alfa + RBV stosowanej w leczeniu dzieci i młodzieży z WZW C;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 12 elektronicznych baz bibliograficznych, w tym: The Cochrane Library, MEDLINE i EMBASE – do listopada 2012 r., listy referencji, sympozja i strony internetowe poświęcone WZW C,</p>	<p>Populacja: dzieci i młodzież (wiek: 3 – 17 lat – PEG IFN alfa-2b, 5-17 lat – PEG IFN alfa-2a) z przewlekłym WZW C o dowolnym nasileniu, potwierdzonym obecnością HCV RNA we krwi, bez niewydolności wątroby, włączając pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV bez względu na to, czy w przeszłości poddawani byli leczeniu;</p> <p>Interwencja: PEG IFN alfa (2a i 2b) + RBV;</p> <p>Komparatory: PEG IFN alfa (2b i 2a) + RBV, leczenie wspomagające (leczenie objawowe, monitorowanie, terapia nieobjęująca stosowania IFN);</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR – niewykrywalne HCV RNA co najmniej 6 mies. po zakończeniu leczenia – obligatoryjny punkt końcowy, • wirologiczna odpowiedź na leczenie (oceniana w trakcie lub pod koniec leczenia), • parametry biochemiczne (np. ALT), • stopień zapalenia i zwłóknienia wątroby, 	<p>Włączone badania: 7 badań, spośród których w 2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG IFN alfa-2a + RBV (<i>Sokal 2010, PEDS-C</i>), natomiast w pozostałych badaniach chorzy poddawani byli leczeniu PEG IFN alfa-2b + RBV, co nie stanowi przedmiotu oceny w ramach niniejszej analizy;</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki uzyskane z poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (<i>Sokal 2010, PEDS-C</i>) przedstawione zostały w części <i>Wyniki analizy skuteczności</i> oraz <i>Wyniki analizy bezpieczeństwa</i> AWA;</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie PEG IFN alfa + RBV w leczeniu WZW C u dzieci i młodzieży stanowić może skuteczną metodę terapii;</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	opinie ekspertów klinicznych, rejestr badań klinicznych http://clinicaltrials.gov	<ul style="list-style-type: none">• śmiertelność,• zdarzenia niepożądane (w tym wpływ na wzrost),• HRQoL (ang. <i>health-related quality of life</i>, jakość życia związana ze zdrowiem); Metodyka: <ul style="list-style-type: none">• badania z grupą kontrolną z randomizacją lub bez, w przypadku braku badań z grupą kontrolną rozważano włączenie badań bez grupy kontrolnej,• badania publikowane w formie abstraktów lub doniesień konferencyjnych po 2007 r. włączane były jedynie w przypadku, gdy zawierały informacje umożliwiające ocenę metodologii i wyników badania,• przeglądy systematyczne stanowiły jedynie źródło do przeglądu ich referencji,• wykluczano: opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy opisowe, opinie i artykuły wstępne,• publikacje w jęz. angielskim;	

* dla przeglądu *Hartwell 2014* przedstawiono jedynie informacje dot. oceny skuteczności klinicznej, nie przedstawiano informacji dot. efektywności kosztowej terapii;

3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dn. 19.01.2015 r. dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo w celu odnalezienia badań zakończonych i nieopublikowanych, bądź też niezakończonych i planowanych, przeszukano rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health* (NIH – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych). Ponadto w ramach wyszukiwania opublikowanych przeglądów systematycznych, przeszukano bazę *Center for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia - wyszukiwania aktualne na dzień 23.01.2015 r.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej (m. in.: *hepatitis C, hcv, Hepacivirus*), interwencji badanej (m. in.: *peginterferon alfa-2a, Pegasys*) oraz przyjętego komparatora (m. in. *peginterferon alfa-2b*). W trakcie przeszukiwania baz Embase i Medline zastosowano zapytania odnoszące się do metodyki badań (m. in. *randomized, prospective, retrospective*). Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie predefiniowanych przez Wnioskodawcę kryteriów selekcji na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji.

W celu weryfikacji AKL Wnioskodawcy, dnia 28.05.2015 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w bazach danych MEDLINE (via PubMed), EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji (m.in.: *peginterferon, PEGIFN, Pegasys*), populacji (m.in. *child, adolescent*) i wskazania (m. in.: *hepatitis, hepacivirus*). W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów zidentyfikowano publikację opisującą wyniki badania PEDS-C – *Rosenthal 2008*, opublikowaną przed datą złożenia wniosku, co wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi Wnioskodawca uwzględnił publikację w swoich analizach.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie klinicznej Wnioskodawcy selekcję badań pierwotnych wykonano w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli. Ewentualne uwagi analityków Agencji przedstawiono pod tabelą.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, wcześniej nieleczeni, mający powierzchnię ciała większą niż 0,7 m ² ;#	Niezgodna z (...) kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy lub chorzy poddani wcześniejszemu leczeniu;
Interwencja*	Pegylowany interferon alfa-2a (masa cząsteczkowa 40 kDa) w postaci iniekcji podskórnych (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała) w skojarzeniu z rybawiryną przyjmowaną doustnie (dawka szacowana w oparciu o masę ciała); Komentarz autorów przedłożonej AKL: peginterferon alfa-2a zawarty w leku Pegasys jest wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA z <i>Escherichia coli</i> i ma masę cząsteczkową równą 40 kDa	Inna niż wyżej [wymieniona w kryteriach włączenia – przyp. analityka] wymieniona;
Komparatory	• pegylowany interferon alfa-2b podawany w postaci iniekcji podskórnych (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała) w skojarzeniu z rybawiryną przyjmowaną	• niezgodny z założonym, inny niż wyżej [obok – przyp. analityka] wymieniony; • kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>doustnie (dawka szacowana w oparciu o powierzchnię ciała);</p> <ul style="list-style-type: none"> ponieważ zakładanym celem przeglądu było włączenie wszystkich doniesień dla interwencji badanej, kryterium komparatora nie było brane pod uwagę w przypadku badań jednoramiennych oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy (peginterferonu alfa-2a); 	<p>oraz badań z grupą kontrolną, z których do analizy włączano jedynie dane dla jednej grupy (peginterferonu alfa-2a);</p>
Punkty końcowe	<p>Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;</p>	<p>Nie dotyczy</p> <p><u>Komentarz autorów przedłożonej AKL:</u> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa;</p>
Typ badań	<p>Badania pierwotne: badania eksperymentalne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania, w których udział brało co najmniej 10 osób w grupie;</p> <p><u>Komentarz autorów przedłożonej AKL:</u> Przyjęto podejście, że w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator, do analizy włączane będą badania jednoramienne także dla komparatora;</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe;</p>
Inne kryteria	<p>Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski;</p>

* **Komentarz analityka Agencji:** Zgodnie z ChPL Pegasys średnia masa cząsteczkowa cząsteczki peginterferonu alfa-2a wynosi ok. 60 kDa, z czego cząsteczka białkowa (IFN alfa-2a) stanowi ok. 20 kDa, w związku z czym, wartość masy cząsteczkowej uwzględniona w kryteriach włączenia przyjętych przez Wnioskodawcę, nie jest zgodna z zapisami ChPL Pegasys. Jednakże, ze względu na fakt, iż zmiana masy cząsteczkowej wpływa na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, analitycy Agencji zgadzają się z założeniem Wnioskodawcy, że badania, w których interwencją był pegylowany IFN alfa-2a o innej masie cząsteczkowej i syntetyzowany przez inne mikroorganizmy niżeli wnioskowany PEG IFN alfa-2a (lek Pegasys), mogą zostać wyłączone z przedłożonego przeglądu systematycznego.

Komentarz analityka Agencji: Zgodnie z ChPL Pegasys, wnioskowana technologia nie powinna być stosowana u dzieci o powierzchni ciała mniejszej niż 0,71 m², gdyż nie ma dostępnych danych dla tej subpopulacji.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu literatury odnaleziono 4 badania pierwotne, które włączono do przeglądu systematycznego. Jedynym badaniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii PEG IFN alfa-2a oraz alfa-2b stosowanych w skojarzeniu z RBV w populacji pediatrycznej było retrospektywne obserwacyjne badanie Rosen 2013. Ze względu na metodykę tego badania może być ono traktowane jako ocena skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii. Analizowano w nim bowiem efekty zdrowotne uzyskane u 30 dzieci z przewlekłym WZW-C w wyniku zastosowania u nich terapii PEG IFN alfa. Kolejne dwa spośród odnalezionych badań (Sokal 2010, Służewski 2012) były badaniami jednoramiennymi, podczas gdy randomizowane badanie PEDS-C (publikacje: Schwarz 2011, Murray 2007, Rodrique 2011, Rosenthal 2008 – abstrakt), dotyczyło porównania terapii PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RBV względem monoterapii PEG IFN. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki uzyskane dla grupy chorych, otrzymujących PEG IFN alfa-2a + RBV (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem). W poniższej tabeli przedstawiono opis wszystkich włączonych badań.

Tabela 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV				
Rosen 2013** <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe (Izrael), brak informacji o liczbie ośrodków, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie obserwacyjne retrospektywne, - randomizacja: n. d., - zaślepienie: n. d., - okres obserwacji: okres leczenia (24 lub 48 tyg.) + 24 tyg. okresu <i>follow-up</i>, - typ hipotezy: n.d., - utrata pacjentów z badania: n. d., 	<ul style="list-style-type: none"> - PEG IFN alfa-2a 180 µg/1,73 m² 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie, - PEG IFN alfa-2b 1,5 µg/kg 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie; <p>Dobór stosowanej terapii zależał od ubezpieczenia medycznego pacjenta.</p> <p>Leczenie było przerywane, jeżeli w 12 tyg. leczenia poziom wirerii nie zmniejszył się o co najmniej 2 log₁₀ IU/ml;</p>	<p><u>Do retrospektywnej analizy włączono:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci z przewlekłym WZW typu C, leczone PEG IFN alfa w skojarzeniu z RBV w okresie 2003 – 2010 w kilku ośrodkach Izraeli Pediatric Gastroenterology Centers, - choroba potwierdzona poprzez obecność przeciwciał anti-HCV oraz HCV RNA, <p>Dodatkowo dostępne wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania poziomu ALT z okresu 3 mies. przed włączeniem do badania, - badań laboratoryjnych z okresu <i>follow-up</i>, - biopsji wątroby, wskazującej na przewlekłe WZW C lub wyniki F broTest i ActiTest (nieinwazyjne testy do diagnozy wątroby) – dostępne dla niektórych pacjentów; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja PEG IFN alfa-2a + RBV: 10 - populacja PEG IFN alfa-2b + RBV: 20 	<ul style="list-style-type: none"> - SVR, - badania laboratoryjne (.m. in.: morfologia, enzymy wątrobowe, fosfataza alkaliczna, bilirubina), - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
PEG IFN alfa-2a + RBV				
Służewski 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 5 ośrodków w Polsce, - liczba ramion: 1, - typ badania: jednoramienne prospektywne, - randomizacja: n. d., - zaślepienie: n. d., - okres obserwacji: okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z genotypem 1 – 48 tyg., • pacjenci z genotypem 3 – 24 lub 48 tyg., + 24 tyg. okresu <i>follow-up</i>, Wyniki publikacji wskazują, że okres leczenia pacjenta z genotypem 4c/4d wynosił 48 tyg., - typ hipotezy: n. d., 	<ul style="list-style-type: none"> - peginterferon alfa-2a 100 µg/m² 1x tydz + RBV 15 mg/kg dziennie; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci w wieku 4 – 18 lat, - WZW typu C stwierdzone na podstawie: historii choroby, badania klinicznego, aktywności ALT, obecności przeciwciał anti-HCV przez < 6 mies., wiremia HCV RNA, oceny biopsji wątroby, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - choroby współistniejące: WZW typu B, cytomegalowirus, wirus Epsteina-Barra, wirus opryszczki, choroba Wilsona, niedobór alfa1-antytrypsyny; <p><u>Liczebność populacji:</u> 44 dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genotyp 1: 39 - genotyp 3a: 4 - genotyp 4c/4d: 1 	<ul style="list-style-type: none"> - badania laboratoryjne (m.in. poziom ALT, liczba białych krwinek), - SVR, EVR, ETR, - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia (powód nieznan);			
Sokal 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Roche Company	- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 6 ośrodków w 5 krajach, - liczba ramion: 1, - typ badania: otwarte, prospektywne, inspirowane przez naukowców ¹ (ang. <i>investigator driven clinical trial - IDCT</i>), - randomizacja: n. d., - zaślepienie: n. d., - okres obserwacji: okres leczenia: • pacjenci z genotypem 2 lub 3 – 24 tyg., • pacjenci z genotypem 1, 5, 4 lub 6 – 48 tyg., + 24 tyg. okresu <i>follow-up</i> , - typ hipotezy: n. d., - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny;	- peginterferon alfa-2a 100 µg/m ² (max. 180 µg) 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie (max. 1200 mg); Leczenie było przerywane, jeżeli w 24 tyg. leczenia wynik jakościowego pomiaru HCV RNA był pozytywny. Dopuszczalna była zmiana schematu dawkowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (po ustąpieniu dolegliwości powrót do standardowego schematu).	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku 6-17 lat, - pacjenci z WZW C wcześniej nieleczeni, - pozytywny wynik na obecność przeciwciał anty-HCV, - wykrywalne HCV RNA we krwi, - obowiązkowe stosowanie antykoncepcji w przypadku pacjentów aktywnych seksualnie, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża, - niewyrównana choroba wątroby, - współtowarzyszące zakażenie HIV lub WZW B, - epilepsja, anemia, - depresja lub inne trudne do kontrolowania zaburzenia psychiczne, - niewydolność nerek, - retinopatia, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, - inne choroby współistniejące; <u>Liczebność populacji:</u> 65 pacjentów włączonych do badania: - genotyp 1: 45 - genotyp 2: 2 - genotyp 3: 16 - genotyp 4: 1 - genotyp 5: 1	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z SVR; <u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z EVR, - odsetek pacjentów z ETR, - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
PEDS-C (Schwarz 2011 – publikacja główna, Murray 2007,	- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 11 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 2, ocenianych: 1,	- peginterferon alfa-2a 180 µg/1,73 m ² (max. 180 µg) 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie (max. 1200 mg, jeżeli ≥ 75 kg	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku 5-18 lat, - przewlekłe WZW C, potwierdzone 2 testami na obecność HCV RNA we krwi wykonanymi w odstępie	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z SVR; <u>Drugorzędowe:</u> - bezpieczeństwo (parametry życiowe,

¹ ang. *investigator driven clinical trial – IDCT* – badania kliniczne zapoczątkowane przez naukowców, które mają na celu zdobywanie dowodów i wiedzy naukowej, prowadzących do poprawy opieki nad pacjentami; najczęściej ich przedmiotem są innowacyjne techniki terapeutyczne i diagnostyczne, które nie są atrakcyjne dla przemysłu z komercyjnego punktu widzenia;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rodrigue 2011, Rosenthal 2008)</p> <p>Źródło finansowania: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Food and Drug Administration Office of Orphan Products Development, Hoffman LaRoche (Nutley, NJ)</p>	<p>- typ badania: RCT,</p> <p>- randomizacja: tak, 1: 1, randomizacja blokowa z blokami wielkości 2 i 4, ze stratyfikacją w oparciu o ośrodek oraz genotyp HCV (genotyp 1 vs. inne genotypy), przydział chorych przy użyciu centralnego systemu telefonicznego,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, zarówno pacjenci jak i lekarze oceniający byli poddani zaślepieniu, PLC podawane było w takim samym schemacie dawkowania co RBV (masa ciała pacjenta przeliczana na liczbę tabletek),</p> <p>- okres obserwacji: okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28 tyg. leczenia – w przypadku wykrycia HCV RNA w 24 tyg. leczenia + 20 tyg. follow-up, • 48 tyg. leczenia – w przypadku braku HCV RNA w 24 tyg. leczenia + 24 tyg. follow-up, <p>+ 2 wizyty: 1x rok, przez 2 lata,</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> PEG IFN + RBV vs. PEG IFN + PLC,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny;</p>	<p>lub 1000 mg jeżeli < 75 kg),</p> <p>- peginterferon alfa-2a 100 µg/m² (max. 180 µg) 1x tydz. + PLC – interwencja niepodlegająca ocenie w ramach niniejszej analizy;</p>	<p>min. 6 mies.,</p> <p>- przewlekła choroba wątroby związana z przewlekłym WZW C, oceniona na podstawie zapalenia lub/i zwłóknienia wątroby, określonego podczas biopsji, wykonanej w przeciągu 36 mies.[^] przed rozpoczęciem leczenia, przez wykwalifikowanego patologa;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m. in.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie IFN lub RBV, - niewyrównana choroba wątroby, - poważna depresja, - inne przebyte poważne choroby; <p><u>Liczebność populacji:</u> 114 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja PEG IFN alfa-2a + RBV: 55 <p>Pozostali pacjenci przyjmowali interwencję niepodlegającą ocenie w ramach niniejszej analizy;</p>	<p>badania laboratoryjne, częstość występowania zdarzeń niepożądanych klasyfikowane wg The Pediatric AIDS Toxicity Table),</p> <ul style="list-style-type: none"> - RVR, EVR, - QoL (ang. <i>quality of life</i>) oceniane przy użyciu kwestionariusza CHQ, - funkcjonowanie behawioralne i emocjonalne oceniane przy użyciu kwestionariusza CBCL i CDI, - funkcjonowanie poznawcze oceniane przy użyciu kwestionariusza BRIEF;

** w publikacji Rosen 2013 podano, że PEG IFN alfa-2a podawany był w dawce 180 mg/m², jednakże wg. informacji na str. 140 AKL Wnioskodawcy, po konsultacjach z autorami badania ustalono, że rzeczywista dawka wynosiła 180 µg/1,73 m²; **Komentarz analityka Agencji:** w badaniu Rosen 2013 dawkowanie peginterferonu alfa-2b odbywało się wg schematu 1,5 µg/kg 1x tydz., co również nie jest zgodne z aktualną wersją *ChPL PegIntron* (ostatnia aktualizacja 11.06.2014 r.), wg którego dawkowanie w populacji pediatrycznej powinno być szacowane w oparciu o powierzchnię ciała i wynosić 60 µg/m² 1x tydz;

[^] w AKL Wnioskodawcy w aneksie 11.7 na str. 141 podano, że biopsja wątroby potwierdzająca przewlekłą chorobę wątroby, stanowiąca jedno z kryterium włączenia, powinna być wykonana w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania, podczas gdy wg. publikacji Schwarz 2011 biopsja wykonywana była w przeciągu ostatnich 36 mies., natomiast na stronie rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov podano, że biopsja powinna być wykonana podczas ostatnich 24 mies.;

^{^^} wg *ChPL Pegasys* rybawiryna powinna być podawana w dawce celowanej na poziomie 15 mg/kg masy ciała/dzień;

Tabela 17. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Punkt końcowy – czas pomiaru wg WGO 2013	Badanie			
	Rosen 2013	Sokal 2010	Służewski 2012	PEDS-C
SVR (ang. <i>sustained virological response</i>) – pomiar po 24 tyg. od końca terapii	HCV RNA niewykrywalne po 24 tyg. od zakończenia terapii			
EVR (ang. <i>early virological response</i>) – pomiar po 12 tyg. terapii	-	W 12 tyg. leczenia poziom HCV RNA niższy o min. 2 log ₁₀ IU/ml w odniesieniu do wyniku sprzed leczenia		
ETR (ang. <i>end-of-treatment virological response</i>) – pomiar po zakończeniu terapii	-	HCV RNA niewykrywalne w momencie zakończenia okresu leczenia		
RVR (ang. <i>rapid virological response</i>) – pomiar po 4 tyg. terapii	-	-	-	HCV RNA niewykrywalne w 5 tyg. leczenia
Nawrót wirerii - pomiar po zakończeniu terapii	-	-	-	HCV RNA wykrywalne po zakończeniu leczenia pomimo wcześniejszego osiągnięcia ETR

Tabela 18. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Uwagi/Źródło
Kwestionariusz CHQ , Dziecięca Skala Zdrowia (Child Health Questionnaire – Parent Form 50)	<i>Jest to kwestionariusz generyczny, stworzony w celu oceny jakości życia dzieci. Kwestionariusz ankiety występuje zarówno w wersji dla rodziców, jak i w wersji uzupełnianej przez dziecko. Ankieta dla rodziców składa się z 28 lub 50 pytań. Kwestionariusz dziecka zbudowany jest z 87 zagadnień. Dziecięca Skala Zdrowia obejmuje 14 aspektów zdrowia fizycznego oraz psychospołecznego. Kwestionariusz ten ocenia m.in.: ogólny stan zdrowia, stan zdrowia psychicznego, ból fizyczny, zależności rodzinne, poczucie własnej wartości, funkcjonowanie w środowisku. (...) Jej wadą jest skupianie się na występowaniu ograniczeń w życiu dziecka.</i>	Źródło: Topor 2010
Kwestionariusz CBCL (The Child Behavior Checklist)	Kwestionariusz ma na celu ocenę funkcjonowania behawioralnego u dzieci i wypełniany jest przez rodziców lub opiekunów. Kwestionariusz składa się z 3 złożonych skal: internalizacyjnej, eksternalizacyjnej i zaburzeń behawioralnych oraz 8 skal klinicznych: lęk/depresja, wycofanie/depresja, zaburzenia somatyczne, problemy społeczne, zaburzenia myślenia, problemy ze skupieniem uwagi, zachowania łamiące reguły, zachowania agresywne. Im wyższy wynik tym większe problemu behawioralne lub emocjonalne.	Kwestionariusz przeznaczony jest dla dzieci w wieku 6-18 lat, podczas gdy w badaniu PEDS-C stosowano go również u dzieci młodszych.
Kwestionariusz CDI (The Children's Depression Inventory)	Kwestionariusz bada zachowania depresyjne nastolatków. Inwentarz składa się z 27 itemów mierzących poznawcze, afektywne i behawioralne symptomy depresji w postaci smutku, obniżonego nastroju, myśli samobójczych, zaburzenia snu i apetytu. Osoby badane dokonują wyboru jednej z trzech odpowiedzi.	Źródło: Srebro 2011
Kwestionariusz BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function)	Kwestionariusz przeznaczony do oceny funkcji wykonawczych u dzieci w wieku 5-18 lat, wypełniany przez rodziców lub opiekunów. Obejmuje 2 wskaźniki: behawioralny oraz metapoznania oraz 8 skal klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • hamowanie – kontrola impulsów i powstrzymanie się od niepożądanego zachowania; • przełączanie – elastyczność w działaniu, tolerowanie zmian, rozwiązywanie problemów różnymi sposobami; • kontrola emocji – modulowanie reakcji emocjonalnych w zależności od wymogów sytuacji; • pamięć robocza – podtrzymywanie w pamięci potrzebnych informacji, niezapominanie o tym co należy wykonać; • inicjowanie – samodzielne rozpoczynanie działań; • planowanie i organizacja – przewidywanie konsekwencji, podejmowanie kolejnych kroków potrzebnych do osiągnięcia celu; • organizacja materiału – przygotowywanie potrzebnych materiałów (np. przyborów szkolnych, ubrań); • monitorowanie – ocena skutków swojego działania, świadomość wpływu własnych działań na innych. 	Źródło: Szram 2014

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania włączone do AKL Wnioskodawcy dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii PEG IFN-alfa-2a + RBV w leczeniu WZW C u dzieci i młodzieży. Badanie Rosen 2013, w którym porównywano wyniki uzyskane dla pacjentów leczonych wnioskowaną technologią i PEG IFN alfa-2b + RBV było badaniem obserwacyjnym retrospektywnym. Natomiast w badaniu PEDS-C, będącym jedynym badaniem RCT

włączonym do przedłożonej AKL, jedna ze stosowanych interwencji nie podlegała ocenie w ramach niniejszej analizy (Pegasys w monoterapii), w związku z czym przedstawiono wyniki jedynie z jednego ramienia tego badania, w którym wnioskowany lek stosowany był w skojarzeniu z RBV. Badania *Służewski 2012* i *Sokal 2010* nie obejmowały porównania stosowanej interwencji z żadnym komparatorem (badania jednoramienne). Na podstawie hierarchii jakości badań, określonej w Wytycznych Agencji, włączone badania należały do następujących rodzajów: *Rosen 2013* – IIID (poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną), *Służewski 2012*, *Sokal 2010* – IVC (badanie opisowe, inne badane grupy pacjentów), PEDS-C – IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Okres obserwacji wynosił od 48 tyg. (*Rosen 2013*, *Służewski 2012*, *Sokal 2010* – dla niektórych podgrup pacjentów) do 2 lat (PEDS-C).

Wszystkie badania Wnioskodawca ocenił w skalach, które odpowiadały ich metodyce: skala Jadad dla badań RCT, skala NOS dla badań obserwacyjnych oraz skala NICE dla badań bez grupy kontrolnej. Badanie PEDS-C oceniane było w skali Jadad, uzyskując maksymalną ilość punktów (5/5 pkt), jednakże należy pamiętać, iż ta ocena dotyczyła porównania terapii skojarzonej z monoterapią PEG IFN alfa-2a, nie zaś porównania z przyjętym komparatorem. Badania *Służewski 2012* i *Sokal 2010* oceniono w skali NICE na 7/8 pkt (utrata pkt ze względu na brak informacji o włączaniu pacjentów kolejno do badania), natomiast badanie *Rosen 2013* uzyskało maksymalną ilość punktów w skali NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*). Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) jedynie w przypadku badań *Sokal 2010* oraz PEDS-C. Dla pozostałych badań nie podawano informacji dot. rodzaju populacji.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia dot. przeglądu:

- *bezpośrednie porównanie peginterferonu alfa-2a z wybranym komparatorem (peginterferon alfa-2b) było możliwe jedynie na podstawie badania obserwacyjnego, retrospektywnego (Rosen 2013), ponadto w badaniu tym wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebności grup (10 vs. 20 chorych), co według autorów może mieć wpływ na istotność statystyczną wyników;*
- *w badaniu Rosen 2013 wzięło udział 4 (13,3%) chorych, u których stosowano wcześniej leki z grupy interferonów;*
- *w badaniu Rosen 2013 autorzy zwracają uwagę na występowanie pojedynczych przypadków chorób współistniejących u chorych dzieci tj.: dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera, zapalenie odbytnicy, wrodzony przerost nadnerczy, zakażenie wirusem HIV oraz obturacyjny bezdech senny;*
- *dla niektórych punktów końcowych liczebność w poszczególnych podgrupach podana w wynikach badania nie odwzorowuje podanej sumarycznie liczebności grup, a w niektórych przypadkach nie było możliwe obliczenie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie na podstawie zaprezentowanych w publikacji odsetków.*

Analitycy Agencji zgadzają się z ww. ograniczeniami. Poniżej przedstawiono dodatkowe ograniczenia, zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w publikacji *Rosen 2013* przedstawiono informację o dawkowaniu peginterferonu alfa-2b wg schematu 1,5 mg/kg 1x tyg., co niezgodne jest z *ChPL PegIntron* (zarówno dla populacji pediatrycznej jak i dorosłych). W związku z powyższym analitycy Agencji skontaktowali się z autorami badania w celu weryfikacji zastosowanego dawkowania. W odpowiedzi uzyskano informację, że dawkowanie peginterferonu alfa-2b odbywało się wg schematu 1,5 µg/kg 1x tydz., co nie jest zgodne z aktualną wersją *ChPL PegIntron* (ostatnia aktualizacja 11.06.2014 r.), wg której dawkowanie w populacji pediatrycznej powinno być szacowane w oparciu o powierzchnię ciała i wynosić 60 µg/m² 1x tydz. Powyższa niezgodność ma wpływ na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorem i stanowi ograniczenie niniejszej analizy;
- w badaniu *Rosen 2013* wiek pacjentów wynosił 3-18 lat (70% pacjentów ≥ 12 r. ż.), w badaniu *Służewski 2012* – 4-18 lat, a w *Sokal 2010* – 6-17 lat, a więc zostały one przeprowadzone w populacji nie odpowiadającej bezpośrednio (zarówno szerszej jak i węższej) wskazanej we wniosku, podczas gdy zgodnie z przedmiotowym PL populację docelową obejmują pacjenci w wieku 5 - 17 lat, co może mieć wpływ na wiarygodność zewnętrzną wyników tych badań;
- w badaniach *Rosen 2013* oraz PEDS-C dawka peginterferonu alfa-2a wynosiła 180 µg/1,73 m² (co odpowiada 104 µg/m²), natomiast w pozostałych badaniach – 100 µg/m². Autorzy badań nie precyzują, czy są to zależności wg których szacowano dawki leków dla każdego z pacjentów czy ilość leku podana na m² uśredniona dla wszystkich pacjentów (obliczona już po podaniu interwencji). W związku

z powyższą nieściślością niemożliwe jest zweryfikowanie czy dawkowanie zgodne było z *ChPL Pegasys*. Należy jednak zauważyć, iż ocena skuteczności i bezpieczeństwa w *ChPL Pegasys* również opiera się na badaniach, w których stosowano dawki szacowane w oparciu o zależności wykorzystywane w analizowanych badaniach;

- brak dowodów na kontakt z autorami badania *Rosen 2013*, w wyniku którego potwierdzono, że przedstawiona w publikacji informacja o dawkowaniu peginterferonu alfa-2a (180 mg/m^2) jest błędna, a prawidłowa wynosi $180 \mu\text{g}/1,73 \text{ m}^2$. Powyższe wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, a autorzy przedłożonych analiz nie odnieśli się do w/w zastrzeżeń. Ponadto w wyniku kontaktu analityków Agencji z autorami badania uzyskano informację o dawkowaniu wnioskowanej technologii wynoszącym $180 \mu\text{g/m}^2$, co nie jest zgodne z informacjami uzyskanymi przez autorów przedłożonych analiz oraz z *ChPL Pegasys*;
- w badaniu *Służewski 2012* po 12 tyg. leczenia dwoje dzieci przerwało terapię. Autorzy ww. badania nie podali przyczyny powyższego zakończenia terapii, a także nie przedstawili charakterystyki tych chorych (płeć, genotyp HCV itd.), co uniemożliwia podanie liczby pacjentów, u których wystąpiły niektóre punkty końcowe, a także liczby pacjentów w grupie badanej dla niektórych wyników uzyskiwanych w podgrupach;
- badanie *Rosen 2013* zostało przeprowadzone w Izraelu (brak informacji o dokładnej liczbie i lokalizacji ośrodków), a autorzy badania nie podali informacji na temat rasy bądź narodowości badanych pacjentów, co potencjalnie może wpływać na wiarygodność zewnętrzną wyników tegoż badania;
- w badaniu *Sokal 2010* w przypadku 14 pacjentów nastąpiło obniżenie dawki podczas trwania terapii ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, co wpływać może na uzyskiwane efekty terapii oraz obserwowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a tym samym na wiarygodność zarówno wewnętrzną jak i zewnętrzną badania;
- w badaniu PEDS-C wśród pacjentów poddanych leczeniu wnioskowaną interwencją, 82% było zakażonych genotypem 1 wirusa, w badaniu *Służewski 2012* odsetek tych pacjentów wynosił 88,6%, w badaniu *Sokal 2010* – 69%, zaś w badaniu *Rosen 2013* – ok. 76%, co powoduje, że wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w stosunku do populacji pacjentów z innym genotypem jest ograniczone.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej, Wnioskodawca wykonał jakościową syntezę wyników wszystkich włączonych do analizy badań. Wykonanie syntezy ilościowej nie było możliwe ze względu na odnalezienie jedynie jednego badania, w którym przedstawiono i porównano wyniki zarówno dla wnioskowanej technologii jak i komparatora. W związku z powyższym w tabelach w części właściwej przedłożonej AKL zaprezentowano jedynie wyniki badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV (*Rosen 2013*), jak również przedstawiono wyniki pozostałych z odnalezionych badań (jednoramiennych: *Służewski 2012*, *Sokal 2010* oraz pojedynczego ramienia z badania RCT: PEDS-C).

W przypadku analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w porównaniu z PEG IFN alfa-2b (*Rosen 2013*), Wnioskodawca stosował programy *RevMan 5.2* oraz *Microsoft Excel 2007*. Opisy metod syntezy danych zastosowanych przy przedstawianiu wyników znajdują się w AKL Wnioskodawcy (str. 61-63). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż do oceny IS różnic częstości występowania zdarzeń Wnioskodawca wykorzystywał wskaźnik RD.

Ograniczenia związane z przedstawionymi wynikami analizy zarówno zidentyfikowane przez Wnioskodawcę jak i przez analityków Agencji przedstawiono w rozdziale *Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy*.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RBV w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na WZW typu C. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami zapisano **pogrubioną czcionką**. Oprócz wyników zaprezentowanych poniżej, w przedłożonej analizie Wnioskodawca przedstawił wyniki dla następujących punktów końcowych:

- obniżenie wirerii HCV o 1 wartość log po tygodniu leczenia (PEDS-C),

- EVR i ETR w następujących podgrupach: płeć, wiek pacjentów, stopień zwłóknienia tkanki wątrobowej, wiramię HCV RNA w momencie rozpoczęcia badania, czas trwania leczenia (PEDS-C, *Sokal 2010*, *Służewski 2012*),
- SVR w następujących podgrupach: płeć, wiek, rasa pacjentów, wiramię HCV RNA, poziom ALT w surowicy, wskaźnik HAI, zwłóknienie tkanki wątrobowej, stłuszczenie wątroby w momencie rozpoczęcia badania, czas leczenia, redukcja dawki PEG IFN alfa-2a, wcześniejsze osiągnięcie RVR, EVR lub jego brak (PEDS-C, *Sokal 2010*, *Służewski 2012*),
- jakość życia oceniana w 48 i 72 tyg. terapii oraz w podgrupach chorych (PEDS-C).

Wyniki te nie zostały zaprezentowane w ramach niniejszej AWA, ponieważ ocena zastosowania terapii skojarzonej (PEG IFN alfa-2a + RBV) względem monoterapii (vs PEG IFN alfa-2a), jak to miało miejsce w badaniu PEDS-C, oraz porównanie skuteczności zastosowania wnioskowanej technologii w większości z ww. podgrup nie było przedmiotem wniosku. Ponadto porównania wyników końcowych dla jakości życia z wartościami uzyskanymi przed podjęciem terapii (*baseline*) nie wykazało IS różnic.

Porównanie PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV – badanie *Rosen 2013*

Autorzy badania *Rosen 2013* wskazują na brak istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których wystąpiła SVR (podali oni, iż wartość p dla porównania pomiędzy interwencjami wyniosła 0,1). Zgodnie z wynikami badania odsetek pacjentów otrzymujących PEG IFN alfa-2a, u których osiągnięto SVR, wyniósł 90%, a dla grupy chorych leczonych PEG IFN alfa-2b – 55%. W przypadku chorych z genotypem wirusa 1b SVR osiągnięto u 83% pacjentów w grupie leku Pegasys i 36% chorych przyjmujących PEG IFN alfa-2b. Natomiast wśród pacjentów z genotypem 3a, SVR uzyskano u wszystkich pacjentów z tej populacji, niezależnie od przyjmowanego przez nich leku. Szczegółowe wyniki badania *Rosen 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Porównanie skuteczności terapii PEG IFN alfa + RBV – badanie *Rosen 2013*

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	PEG IFN alfa-2a + RBV	PEG IFN alfa-2b + RBV		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – oceniane 6 miesięcy po zakończeniu leczenia				
SVR ogółem	9/10 (90)	11/20 (55)	7,36 (0,78; 69,58)	0,35 (0,06; 0,64)[^]
SVR – genotyp 1a	3/3 (100)	-*	-	-
SVR – genotyp 1b	5/6 (83)	5/14 (36)	9,00 (0,81; 100,14)	0,48 (0,09; 0,87)[^]
SVR – genotyp 2	-*	1/1 (100)	-	-
SVR – genotyp 3a	1/1 (100)	5/5 (100)	-	0,00 (-0,64; 0,64)

* brak pacjentów z danym genotypem w badanej grupie;

[^] **Uwaga analityków AOTMiT:** Wnioskodawca w tabeli 12 przedłożonej AKL przedstawił parametry OR oraz RD. Na podstawie przedziału ufności oszacowanego właśnie dla RD i określonej wartości p autorzy przedłożonych analiz uznali różnice uzyskane pomiędzy badanymi grupami dla SVR za istotne statystycznie. Należy tu zauważyć, iż autorzy przedłożonej AKL w celu obliczenia OR i RD korzystali z programu RevMan ver. 5.2., w ramach którego do analizy statystycznej wykorzystywany jest standardowo test Mantel – Haenszel'a, tymczasem autorzy badania *Rosen 2013* w ramach wykonanej analizy statystycznej otrzymanych wyników wykorzystali dokładny test Fisher'a. Powyższa różnica w przyjętych testach statystycznych jest przyczyną uzyskania odmiennych wniosków w odniesieniu do określenia istotności statystycznej stwierdzonej różnicy pomiędzy grupami.

Skuteczność PEG IFN alfa-2a + RBV – badanie *Służewski 2012*, *Sokal 2010* i PEDS-C

W badaniu PEDS-C, *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010* oceniano odpowiedź wirusologiczną w 12 tyg. terapii (EVR), bezpośrednio po leczeniu (ETR) oraz trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) zarówno dla populacji ogólnej jak i w podgrupach tworzonych ze względu na genotyp wirusa. Trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnięto u 52,7% – 77,5% pacjentów. Są to wartości niższe niż w przypadku badania *Rosen 2013* (90%). W podziale na podgrupy najwyższy odsetek pacjentów z SVR uzyskano w badaniu *Sokal 2010* dla genotypów 2/3 – 88,9%. Dla pozostałych genotypów zaobserwowano następujące wyniki: genotyp 1 – 46,7%, genotypy 2/3/6 – 80,0% (PEDS-C), genotyp 3a – 75,0%, genotypy 1/4c/4d -77,8% (*Służewski 2012*), genotypy 1/4/5/6 – 57,4% (*Sokal 2010*). Parametr EVR uzyskano dla 59,0% – 86,8% pacjentów, natomiast badana bezpośrednio po zakończeniu leczenia odpowiedź wirusologiczna (ETR) obserwowana była u 63,6% – 76,2% chorych. Ponadto, w badaniu PEDS-C oceniano szybką odpowiedź wirusologiczną po 5 tyg. od rozpoczęcia leczenia, którą zaobserwowano u 23,6% wszystkich pacjentów, a także odpowiedź wirusologiczną po 24 tyg. terapii, która wystąpiła u 74% chorych. Rok po zakończeniu terapii trwała odpowiedź wirusologiczna występowała u 50% chorych, natomiast po 2 latach – u 47% chorych włączonych

do PEDS-C. Nawrót wirerii oceniany w badaniu PEDS-C zaobserwowano u 17% chorych. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Analiza skuteczności terapii PEG IFN alfa-2a – odpowiedź wirusologiczna (badania: PEDS-C, Służewski 2012, Sokal 2010)

Badanie	Punkt końcowy - populacja	n/N (%)
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) – oceniane w 5 tyg. terapii		
PEDS-C	RVR – ogółem	13/55 (24,0)*
	RVR – genotyp 1	7/45 (15,0)^
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) – oceniane w 12 tyg. terapii		
PEDS-C	EVR – ogółem	32/55 (59,0)*
Służewski 2012		38/44 (86,8)^
Sokal 2010		42/62 (67,7)^
PEDS-C	EVR – genotyp 1	32/45 (71,0)^
Służewski 2012	EVR – genotyp 1/4c/4d	35/40 (86,8)^
	EVR – genotyp 3a	4/4 (100,0)
Sokal 2010	EVR – genotyp 2/3	15/16 (93,8)^
	EVR – genotyp 1/4/5	27/46 (58,7)^
Odpowiedź wirusologiczna po 24 tyg.		
PEDS-C	Ogółem	41/55 (74,0)^
Odpowiedź wirusologiczna bezpośrednio po leczeniu (ETR)		
PEDS-C	ETR – ogółem	35/55 (64,0)*
Służewski 2012		32/42 (76,2)^
Sokal 2010		44/63 (69,8)^
Służewski 2012	ETR – genotyp 1/4c/4d	b.d. (73,7)
	ETR – genotyp 3a	b.d. (100,0)
Sokal 2010	ETR – genotyp 2/3	17/17 (100)^
	ETR – genotyp 1/4/5	27/46 (58,7)^
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – 24 tyg. po zakończeniu terapii		
PEDS-C	SVR – ogółem	29/55 (52,7)^
Służewski 2012		33/42 (77,5)^
Sokal 2010		43/63 (68,3)^
PEDS-C	SVR – genotyp 1	21/45 (47,0)
	SVR – genotyp 2/3/6	8/10 (80,0)
Służewski 2012	SVR – genotyp 1/4c/4d	b.d. (77,8)
	SVR – genotyp 3a	b.d. (75,0)
Sokal 2010	SVR – genotyp 2/3	16/17 (94,1)^
	SVR – genotyp 1/4/5/6	27/46 (58,7)^
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – 1 rok po zakończeniu terapii		
PEDS-C	SVR – ogółem	24/48 (50,0)
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – 2 rok po zakończeniu terapii		
PEDS-C	SVR – ogółem	21/45 (46,7)^
Nawrót wirerii po zaprzestaniu leczenia		
PEDS-C	Ogółem	6/35 (17,0)^

*odsetek pacjentów, u których wystąpiło EVR, ETR i RVR został odczytany z wykresu; liczba pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy została obliczona przez analityka Agencji i zaokrąglona do liczby całkowitej;

^ odsetki pacjentów podane w publikacji po przeliczeniu nie dawały całkowitej liczby chorych, dlatego liczbę pacjentów zaokrąglono;

b.d. – ze względu na fakt, iż w badaniu Służewski 2012 po 12 tyg. leczenia dwoje dzieci przerwało terapię, a autorzy badania nie podają ich charakterystyki (płeć, genotyp HCV itd.), niemożliwe jest podanie liczby pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, a także liczby pacjentów w grupie badanej dla wyników uzyskiwanych w podgrupach;

^^ odsetki obliczone przez analityka Agencji;

W badaniu Służewski 2012 przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych pacjentów leczonych przez 48 tyg., których analiza wskazuje na IS różnice w odniesieniu do wyników uzyskanych w momencie

rozpoczęcia terapii (ang. *baseline*). Poprawa parametrów laboratoryjnych u pacjentów poddanych terapii PEG IFN alfa-2a przez 48 tyg. została zaobserwowana dla następujących parametrów badań laboratoryjnych (w nawiasach podano wartości SD):

- poziom ALT – spadek z 45,8 (21,4) do 28,1 (16,0) IU/l, $p < 0,001$,
- poziom WBC – spadek z $5,99 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($1,13 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $3,37 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($1,22 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p < 0,001$,
- poziom NEU – spadek z $50,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($9,2 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $45,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p = 0,003$,
- poziom HB – spadek z 13,7 (1,4) do 11,6 (1,1) g/dl, $p < 0,001$,
- poziom PLT – spadek z $230 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($65 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $174 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($58 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p < 0,001$.

Szczegółowe wyniki obserwowane w 12, 24 i 48 tyg. obserwacji, dla których również uzyskano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów leczonych PEG IFN alfa-2a przez 48 tyg. – badanie *Służewski 2012*

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)*	Wartość p	Norma#
ALT [IU/l]	Wartość początkowa	45,8 (21,4)	-	40,0 (GGN)
	12 tyg.	38,1 (28,2)	0,023	
	24 tyg.	35,4 (22,2)	0,003	
	48 tyg.	28,1 (16,0)	<0,001	
WBC [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	Wartość początkowa	5,99 (1,13)	-	4,0-12,0
	12 tyg.	3,50 (1,48)	<0,001	
	24 tyg.	3,40 (1,30)	<0,001	
	48 tyg.	3,37 (1,22)	<0,001	
NEU [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	Wartość początkowa	50,8 (9,2)	-	b.d.
	12 tyg.	48,6 (13,2)	NS	
	24 tyg.	46,8 (11,3)	0,032	
	48 tyg.	45,0 (12,0)	0,003	
HB [g/dl]	Wartość początkowa	13,7 (1,4)	-	12,0-15,0
	12 tyg.	12,02 (1,3)	<0,001	
	24 tyg.	11,6 (1,7)	<0,001	
	48 tyg.	11,6 (1,1)	<0,001	
PLT [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	Wartość początkowa	230 (65)	-	130-350
	12 tyg.	163 (51)	<0,001	
	24 tyg.	176 (62)	<0,001	
	48 tyg.	174 (58)	<0,001	

*wartości początkowe oceniane były w populacji 44 pacjentów, natomiast w wyn ku utraty 2 pacjentów ocena punktów końcowych dla 12, 24 i 48 tyg. odbywała się w populacji 42 pacjentów;

zaprezentowane wartości norm dla analizowanych punktów końcowych zaczerpnięto z badania *Służewski 2012*

NS – nieistotny statystycznie;

W badaniu PEDS-C (publikacja *Rodrigue 2011*) przedstawiono również wyniki oceny jakości życia pacjentów w 24 i 48 tyg. terapii. W 24 tyg. poprawę jakości życia w populacji ITT zaobserwowano jedynie u 5,5% pacjentów dla skali CHQ (skala psychiczna) i BRIEF. W przypadku kwestionariusza CBCL poprawę stwierdzono u 0 – 3,6% chorych (w zależności od domeny). U większości pacjentów nie zaobserwowano żadnej zmiany w jakości życia (85,5 – 94,5% chorych, w zależności od skali i domeny). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Na str. 84 – 88 AKL Wnioskodawcy zaprezentowano również wyniki dla podgrupy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź wirusologiczną po 24 tyg., a także wartości punktowe otrzymane dla poszczególnych skal na początku, po 24, 48 i 72 tyg. terapii.

Tabela 22. Ocena jakości życia pacjentów leczonych PEG IFN alfa-2a + RBV w 24 tyg. terapii - badanie PEDS-C (N=55)

Kwestionariusz		Poprawa jakości życia, n (%)	Pogorszenie jakości życia, n (%)	Brak zmian, n (%)
Jakość życia				
CHQ*	Skala fizykalna (<i>physical summary</i>)	0 (0)	8 (14,5)	47 (85,5)
	Skala psychiczna (<i>psychosocial summary</i>)	3 (5,5)	4 (7,3)	48 (87,3)
Funkcjonowanie emocjonalne i behawioralne				
CBCL*	Domena internalizacyjna (<i>internalizing</i>)	2 (3,6)	3 (5,5)	50 (90,9)

Kwestionariusz		Poprawa jakości życia, n (%)	Pogorszenie jakości życia, n (%)	Brak zmian, n (%)
	Domena eksternalizacyjna (<i>externalizing</i>)	1 (1,8)	3 (5,5)	51 (92,7)
	Zaburzenia behawioralne (<i>total behavior problem</i>)	1 (1,8)	2 (3,6)	52 (94,5)
CDI*	Wynik ogólny (<i>total score</i>)	0 (0)	3 (5,5)	52 (94,5)
Funkcjonowanie poznawcze				
BRIEF*	Łączny wskaźnik funkcji wykonawczych (<i>global executive composite</i>)	3 (5,5)	3 (5,5)	49 (89,1)

***Komentarz analityka Agencji:** liczby pacjentów, u których stwierdzono poprawę, pogorszenie lub brak zmian jakości życia zostały zaczerpnięte z publiacji *Rodrigue 2011*, natomiast odsetki obliczone zostały przez analityka Agencji;

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys* (data ostatniej aktualizacji: 12.12.2014 r.)

Ze względu na analizowany problem zdrowotny (WZW C u populacji pediatrycznej) analiza bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Pegasys* została przeprowadzona w oparciu o część Charakterystyki, która dot. działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży poddanych terapii wnioskowaną technologią. Bezpieczeństwo w *ChPL Pegasys* ocenione było na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego na próbie 114 dzieci i młodzieży. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem PEG IFN alfa-2a należały: zmniejszone łaknienie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, wysypka, świąd, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rozdrażnienie i zmęczenie.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii PEG-IFN alfa-2a + RBV pochodzące z badań klinicznych.

PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV (badanie *Rosen 2013*)

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania technologii wnioskowanej w skojarzeniu z RBV z terapią PEG IFN alfa-2b + RBV, w badaniu *Rosen 2013* zdarzenia niepożądane ogółem występowały w grupie PEG IFN alfa-2a + RBV u 100% pacjentów, natomiast w grupie PEG IFN alfa-2b + RBV – u 75,0%. Ponadto zaburzenia snu również obserwowano częściej w grupie przyjmującej wnioskowaną technologię (20,0% vs 0%), podobnie jak występowanie objawów grypopodobnych (40,0% vs 25,0%). Dla pozostałych punktów końcowych, różnice w częstości występowania pomiędzy dwoma interwencjami nie były większe niż 10 pkt procentowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa terapii PEG IFN alfa + RBV – badanie *Rosen 2013*

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI) #
	PEG IFN alfa-2a + RBV (N=10)	PEG IFN alfa-2b + RBV (N=20)	
Zdarzenia niepożądane - ogółem	10 (100,0)	15 (75,0)	7,45 (0,37; 149,55)*
Limfadenopatia	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)
Neutropenia	0 (0,0)	2 (10,0)	0,21 (0,01; 4,21)
Trombocytopenia (<100 000 kom/ μ l)	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)
Niedokrwistość (hemoglobina <110 g/l)	2 (20,0)	4 (20,0)	1,00 (0,15; 6,67)
Zmniejszenie masy ciała	1 (10,0)	3 (15,0)	0,63 (0,06; 6,96)
Zaburzenia snu	2 (20,0)	0 (0,0)	22,36 (1,12; 445,47)
Ból głowy	2 (20,0)	2 (10,0)	2,25 (0,27; 18,93)
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)
Objawy ze strony żołądka i jelit	1 (10,0)	4 (20,0)	0,44 (0,04; 4,61)
Afta w jamie ustnej	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)
Wypadanie włosów	1 (10,0)	3 (16,0)	0,63 (0,06; 6,96)
Świąd	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI) #
	PEG IFN alfa-2a + RBV (N=10)	PEG IFN alfa-2b + RBV (N=20)	
Objawy grypopodobne	4 (40,0)	5 (25,0)	2,00 (0,40; 10,11)
Martwica tkanki tłuszczowej	1 (10,0)	1 (5,0)	2,11(0,12; 37,72)
Hiperbilirubinemia bezpośrednia	1 (10,0)	0 (0,0)	20,09 (0,31; 1283,97)
Hiperbilirubinemia pośrednia	0 (0,0)	1 (5,0)	0,22 (0,00; 14,26)

wnioskowanie o istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami Wnioskodawca opierał na wartości RD oraz przedziale ufności dla tegoż parametru;

* RD=0,25 (95% CI 0,03; 0,47), RR=1,29 (0,97; 1,72); w tabeli 21 na str. 96 AKL Wnioskodawcy podano, że w oparciu o wartość parametru RD różnice pomiędzy badanymi grupami dla tego punktu końcowego są IS;

PEG IFN alfa-2a + RBV – badanie PEDS-C, Sokal 2010

W badaniach PEDS-C (jedno z ramion) oraz Sokal 2010, w których liczebność analizowanych grup wynosiła odpowiednio 55 i 65 pacjentów, raportowano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które występowały częściej niż u 15% pacjentów (w nawiasach podano odsetki chorych, u których wystąpiły):

- Zmniejszenie łaknienia (21,5%) – badanie Sokal 2010,
- Rozdrażnienie (30,9%) – badanie PEDS-C,
- Rozdrażnienie, depresja, zmiany nastrojów (33,8%) – badanie Sokal 2010,
- Ból głowy (61,8% – badanie PEDS-C, 44,6% – badanie Sokal 2010),
- Objawy ze strony żołądka i jelit (56,4%) – badanie PEDS-C,
- Nudności/ wymioty (23,1%) – Sokal 2010,
- Ból brzucha (38,5%) – badanie Sokal 2010,
- Wysypka (20,0%) – badanie PEDS-C,
- Zapalenie skóry (29,2%) – badanie Sokal 2010,
- Ból mięśniowo-stawowy (36,4%) – badanie PEDS-C,
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (45,5%) – badanie PEDS-C,
- Objawy grypopodobne (90,9%) – badanie PEDS-C,
- Gorączka i objawy grypopodobne (53,8%) – badanie Sokal 2010,
- Zmęczenie (27,3% – badanie PEDS-C, 33,8% – badanie Sokal 2010).

W badaniu PEDS-C zaobserwowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane (3,6% chorych): próbę samobójczą oraz cukrzycę typu 1 – oba prowadzące do zaprzestania leczenia. W badaniu Sokal 2010 do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały natomiast: ostre zapalenie wątroby, tyreotoksykoza oraz zakażenie dróg moczowych (każde z nich wystąpiło u jednego pacjenta, a dwa pierwsze prowadziły do przerwania leczenia). Autorzy żadnego z badań nie raportowali wystąpienia zgonów w trakcie trwania leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych (m.in. zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki PEG IFN alfa-2a lub RBV), które oceniano w badaniu PEDS-C, Sokal 2010 i Służewski 2011 przedstawiono na str. 98–102 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i ciężkie zdarzenia niepożądane – badanie PEDS-C i Sokal 2010

Punkt końcowy	Badanie	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	PEDS-C 7 (12,7)
	Zmniejszenie łaknienia	Sokal 2010 14 (21,5)
Zaburzenia psychiczne	Rozdrażnienie	PEDS-C 17 (30,9)
	Zaburzenia snu	PEDS-C 6 (10,9)
	Depresja	PEDS-C 2 (3,6)
	Rozdrażnienie, depresja, zmiany nastrojów	Sokal 2010 22 (33,8)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	PEDS-C 34 (61,8)
		Sokal 2010 29 (44,6)
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy ze strony żołądka i jelit	PEDS-C 31 (56,4)
	Nudności/ wymioty	Sokal 2010 15 (23,1)

Punkt końcowy		Badanie	n (%)
	Ból brzucha		25 (38,5)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	PEDS-C	11 (20,0)
	Świąd		8 (14,5)
	Zapalenie skóry	Sokal 2010	19 (29,2)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-stawowy	PEDS-C	20 (36,4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	PEDS-C	25 (45,5)
	Objawy grypopodobne		50 (90,9)
	Gorączka i objawy grypopodobne	Sokal 2010	35 (53,8)
	Zmęczenie	PEDS-C	15 (27,3)
		Sokal 2010	22 (33,8)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Podwyższone stężenie TSH w surowicy	Sokal 2010	7 (10,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
Ogółem			2 (3,6)
Próba samobójcza*		PEDS-C	1 (1,8)
Cukrzyca typu 1.*			1 (1,8)
Ostre zapalenie wątroby*			1 (1,5)
Tyreotoksykoza*		Sokal 2010	1 (1,5)
Zakażenia dróg moczowych			1 (1,5)

* zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Pegasys w leczeniu WZW C, w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (aktualne na dzień 23.01.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 09.06.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego zidentyfikowali na stronie FDA trzy komunikaty dotyczące zmian w informacjach na opakowaniu oraz w ulotce leku, w tym dwa opublikowane przed datą złożenia wniosku (FDA 2014, 2011), natomiast jeden w marcu 2015 r. (FDA 2015). Ponadto, zidentyfikowano komunikat PRAC 2015 dot. interferonów alfa i beta oraz peginterferonów alfa i beta-1a. W poniższym rozdziale przedstawiono uzupełniające dane o bezpieczeństwie stosowania wnioskowanego leku niezależnie od populacji, której one dotyczą.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przedstawił informacje zawarte w *ChPL Pegasys* (specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności) oraz w dokumencie wydanym przez FDA w 2013 r. zawierającym Charakterystykę Produktu Pegasys.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Poniżej przedstawiono komunikaty dotyczące stosowania PEG IFN alfa-2a w leczeniu WZW-C, które zostały zidentyfikowane przez analityków Agencji w ramach weryfikacji wyszukiwania wnioskodawcy. Komunikaty, które zawierały informacje uwzględnione w najbardziej aktualnej wersji *ChPL Pegasys* (wersja z dn. 12.12.2014 r.) nie były przedstawiane.

FDA 2014

Na stronie internetowej FDA odnaleziono komunikat, dotyczący zatwierdzonych przez FDA zmian informacji dot. bezpieczeństwa stosowania, zawartych w ulotce ocenianego leku, który uwzględniał następujące informacje (nieuwzględnione w aktualnej wersji *ChPL Pegasys* dostępnej na stronie EMA – wersja z dnia 12.12.2014 r.):

- stosowanie w skojarzeniu z rybawiryną - występowanie śmierci dzieci podczas porodu oraz śmierci płodu: przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest wykonanie testu ciążowego, którego wynik ma być negatywny; konieczne jest również stosowanie dwóch skutecznych form antykoncepcji i comiesięczne powtarzanie testu ciążowego,

Pozostałe informacje zostały ujęte w aktualnej wersji *ChPL Pegasys*.

FDA 2015

Podczas terapii wnioskowaną technologią w skojarzeniu z rybawiryną trwającej 48 tyg. obserwowano zahamowanie wzrostu i obniżenie wagi u pacjentów w wieku 5-17 lat. Badanie kontrolne przeprowadzone po 2 latach po zakończeniu terapii pokazały, że u 16% dzieci waga znajdowała się na linii o ponad 15 percentyli niższej w porównaniu z wartością sprzed leczenia, natomiast w przypadku 11% dzieci stwierdzono spadek na siatce centylowej dla wzrostu o więcej niż 15 percentyli.

Ponadto, w dokumencie wydanym przez FDA w 2015 r. (*FDA 2015a*) dot. stosowania produktu Pegasys przedstawiono zdarzenia niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu leku Pegasys do obrotu, do których należały:

- zaburzenia układu krwionośnego i układu chłonnego – wybiórcza aplazja czerwonych krwinek,
- zaburzenia ucha i błędnika: zaburzenia słuchu, utrata słuchu,
- zaburzenia żołądka i jelit: zabarwienie języka,
- zaburzenia układu immunologicznego: odrzucenie przeszczepu wątroby oraz nerki,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ciężkie reakcje skórne,
- zaburzenia układu nerwowego: drgawki.

Ponieważ zdarzenia te zgłaszane są dobrowolnie przez pacjentów pochodzących z populacji o nieznanym rozmiarze, nie jest możliwe wiarygodne określenie częstości ich występowania, ani stwierdzenie ich związku z przyjmowanym leczeniem.

Komunikat PRAC 2015

Na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta, a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego – rzadkiego, ale ciężkiego zdarzenia. W treści komunikatu przedstawione są zmiany, które powinny zostać wprowadzone w informacjach o produktach zawierających jedynie interferony alfa i beta, jednakże tytuł komunikatu sugeruje, że jest on również kierowany do podmiotów odpowiedzialnych, których produkty zawierają peginterferony [*Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a — tętnicze nadciśnienie płucne (EPITT nr 18059)*].

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca, w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej (AE), podjął próbę odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania PEG IFN alfa-2a w skojarzeniu z RBV w porównaniu z PEG IFN alfa-2b skojarzonego z RBV w populacji pediatrycznej chorych na WZW-C. Nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odnoszącej się do ocenianych interwencji we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym rozszerzono kryterium kwalifikacji dla populacji o chorych powyżej 18 r.ż. W wyniku czego zidentyfikowano dwie opublikowane analizy ekonomiczne: *Turnes 2013* oraz *Yeh 2007*. W ramach kontrolnego wyszukiwania Agencji (data wyszukiwania: 10.07.2015 r.) zidentyfikowano natomiast dodatkowo trzy analizy ekonomiczne opisane w publikacji *Hartwell 2014*. Odpowiadają one analizowanemu problemowi decyzyjnemu, dotyczą bowiem populacji pediatrycznej. Dwie z opisanych w publikacji *Hartwell 2014* analiz ekonomicznych są analizami przedłożonymi przez podmioty odpowiedzialne (Roche i MSD) do oceny NICE, natomiast trzecia jest niezależną analizą wykonaną przez Southampton Health Technology Assessments Centre's. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis wszystkich ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne włączone przez wnioskodawcę oraz analityków AOTMiT

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Opublikowane analizy ekonomiczne włączone przez analityków Agencji</i>				
<i>Analiza ekonomiczna Southampton Health Technology Assessments Centre's dla leków PEG IFN alfa-2a + RBV oraz PEG IFN alfa-2b + RBV</i>				
<p>Hartwell 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.</p>	<p>Wielka Brytania</p> <p>Southampton Health Technology Assessments Centre's (SHTAC's)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •PEG IFN alfa-2a + RBV •PEG IFN alfa-2b + RBV •Leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>, BSC) 	<ul style="list-style-type: none"> •Analiza CEA wykonana za pomocą Modelu Markowa, na podstawie przeglądu systematycznego; •Horyzont czasowy: 70 lat •Długość cyklu 1 rok •Populacja dzieci i młodzieży zakażeni WZW C •Porównywani PEG IFN alfa-2a lub 2b vs BSC, oraz pośrednio PEG IFN alfa-2a vs PEG IFN alfa-2b •Perspektywa m.in. płatnika publicznego •Stopa dyskontowa 3,5% dla kosztów i efektów •Średni wiek wejścia do modelu 11 lat; •Struktura modelu, gdzie stany HCV F0-F3 – odpowiadają przewlekłemu WZW C ze stopniem zwłóknienia wątroby określonym wg. skali METAVIR²: 	<p>SVR</p> <p>-ogólny:</p> <p>60,00% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>58,37% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>- dla genotypów 1/4:</p> <p>52,17% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>50,97% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>- dla genotypów 2/3:</p> <p>85,71% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>91,43% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>EVR</p> <p>-ogólny:</p> <p>61,67% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>67,79% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>- dla genotypów 1/4:</p> <p>57,45% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>61,04% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>- dla genotypów 2/3:</p> <p>83,33% PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>86,67% PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p><u>QALY:</u></p> <p>20,53 BSC</p> <p>22,25 PEG IFN alfa-2a + RBV</p> <p>22,19 PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p><u>ICER</u> (vs. BSC; bez podziału na genotypy)</p> <p>PEG IFN alfa-2a + RBV dominujący</p>

² Skala METAVIR określa stopień zwłóknienia wątroby w przypadkach WZW C zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją: F0 : brak zwłóknienia; F1 : wrotne i okołowrotne zwłóknienie bez przegród; F2 : wrotne i okołowrotne zwłóknienie z rzadko występującymi przegradami; F3 : wrotne i okołowrotne zwłóknienie z wieloma przegradami; F4 : marskość wątroby. http://www.biopredictive.com/intl/physician/f_brotest-for-hcv/view?set_language=pl data dostępu: 21.07.2015r.]

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																										
			<ul style="list-style-type: none"> Model nie uwzględnia ponownego zakażenia HCV Założono, że w chwili nie osiągnięcia EVR w 12 tyg. zaprzestaje się prowadzenia terapii po 24 tyg. terapii (w subpopulacji pacjentów z genotypem 1/4). Analiza nie uwzględnia spontanicznych SVR Nie uwzględniano również możliwości wcześniejszego zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz nie uwzględniano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami <table border="1" data-bbox="913 518 1561 997"> <thead> <tr> <th>Stany w modelu</th> <th>Prawdopodobieństwo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0 -> F1</td> <td>11,7%</td> </tr> <tr> <td>F1 -> F2</td> <td>8,5%</td> </tr> <tr> <td>F2-> F3</td> <td>12,0%</td> </tr> <tr> <td>F3-> CC</td> <td>11,6%</td> </tr> <tr> <td>CC-> DC</td> <td>3,9%</td> </tr> <tr> <td>CC -> HCC</td> <td>1,4%</td> </tr> <tr> <td>DC-> HCC</td> <td>1,4%</td> </tr> <tr> <td>DC-> przeszczep</td> <td>2,0%</td> </tr> <tr> <td>DC-> Zgon</td> <td>13,0%</td> </tr> <tr> <td>HCC-> Zgon</td> <td>43,0%</td> </tr> <tr> <td>Przeszczep rok1-> Zgon</td> <td>15,0%</td> </tr> <tr> <td>Przeszczep rok2-> Zgon</td> <td>5,7%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzono jedno i wielokierunkową analizę wrażliwości Użyteczności stanów zdrowia zostały przedstawione w tabeli w rozdz. 4.4. AWA. 	Stany w modelu	Prawdopodobieństwo	F0 -> F1	11,7%	F1 -> F2	8,5%	F2-> F3	12,0%	F3-> CC	11,6%	CC-> DC	3,9%	CC -> HCC	1,4%	DC-> HCC	1,4%	DC-> przeszczep	2,0%	DC-> Zgon	13,0%	HCC-> Zgon	43,0%	Przeszczep rok1-> Zgon	15,0%	Przeszczep rok2-> Zgon	5,7%	<p>PEG IFN alfa-2b + RBV dominujący</p> <p>ICER PEG IFN alfa-2a + RBV (vs. PEG IFN alfa-2b + RBV; bez podziału na genotypy) PEG IFN alfa-2a + RBV dominujący</p> <p>ICER PEG IFN alfa-2a + RBV (vs. PEG IFN alfa-2b + RBV; genotyp 1/4) PEG IFN alfa-2a + RBV dominujący</p> <p>ICER PEG IFN alfa-2a + RBV (vs. PEG IFN alfa-2b + RBV; genotyp 2/3) PEG IFN alfa-2a + RBV zdominowany</p>
Stany w modelu	Prawdopodobieństwo																													
F0 -> F1	11,7%																													
F1 -> F2	8,5%																													
F2-> F3	12,0%																													
F3-> CC	11,6%																													
CC-> DC	3,9%																													
CC -> HCC	1,4%																													
DC-> HCC	1,4%																													
DC-> przeszczep	2,0%																													
DC-> Zgon	13,0%																													
HCC-> Zgon	43,0%																													
Przeszczep rok1-> Zgon	15,0%																													
Przeszczep rok2-> Zgon	5,7%																													
<i>Analiza ekonomiczna MSD dla leku PEG IFN alfa-2b + RBV</i>																														
	Wie ka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> PEG IFN alfa-2a + RBV PEG IFN alfa-2b + RBV Leczenie wspomagające 	<ul style="list-style-type: none"> Analiza kosztów-efektywności wykonana za pomocą modelu Markowa, na podstawie przeglądu systematycznego i meta-analizy, wzorowana na analizach wykonywanych wcześniej dla populacji dorosłych, Populacja dzieci i młodzieży zakażeni WZW C Wiek wejścia do modelu: 3 lata (dla PEG IFN alfa-2b) oraz 5 lat (dla PEG IFN alfa-2a) Perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna Horyzont czasowy dożywności; Długość cyklu: 1 rok; Użyteczności stanów zdrowia zostały przedstawione w tabeli w rozdz. 4.4. 	<p>SVR</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla genotypów 1/4 0,52 PEG IFN alfa-2a + RBV 0,51 PEG IFN alfa-2b + RBV - dla genotypów 2/3 0,84 PEG IFN alfa-2a + RBV 0,92 PEG IFN alfa-2b + RBV <p>QALY: 16,77 BSC</p>																										

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			<p>AWA.</p> <ul style="list-style-type: none"> •W modelu przyjęto dekrement użyteczności stanów zdrowia wynikający z wystąpienia działań niepożądanych •Analiza nie uwzględnia spontanicznych SVR •Przyjęto założenie, że leczenie zostanie przerwane, jeśli EVR dla genotypów 1 i 4 nie zostanie osiągnięte w 12 tyg. terapii. •Wyniki przedstawiono w podziale na grupy wiekowe oraz genotypy •Zmiany stanów modelu, wartości użyteczności oraz koszty poszczególnych stanów zdrowia oparto głównie na założeniach przyjętych w modelach opracowanych dla populacji dorosłych chorych na WZW C; 	<p>19,16 PEG IFN alfa-2a + RBV 19,24 PEG IFN alfa-2b + RBV</p> <p>Wykazano efektywność kosztową terapii peginterferonami nad leczeniem wspomagającym. ICER: PEG IFN alfa-2a + RBV jest dominujący względem leczenia wspomagającego PEG IFN alfa-2b + RBV jest dominujący względem leczenia wspomagającego</p>
<i>Analiza ekonomiczna Roche dla leku PEG IFN alfa-2a + RBV</i>				
	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> •PEG IFN alfa-2a + RBV •Leczenie wspomagające 	<ul style="list-style-type: none"> •Analiza kosztów-efektywności wykonana za pomocą modelu Markowa, wzorowana na analizach wykonywanych dla populacji dorosłych, zaimplementowane dane dot. SVR to średnie ważone z czterech badań klinicznych •Populacja docelowa: dzieci i młodzież zakażeni WZW C (ważące >27kg); <ul style="list-style-type: none"> –charakterystyka populacji wejściowej: <ul style="list-style-type: none"> ✓osoby z łagodnym WZW C 88%, ✓osoby z umiarkowanym WZW C 22% – czas trwania terapii: <ul style="list-style-type: none"> ✓osoby z genotypem 1, 4 lub 5, u których uzyskano odpowiedź na terapię, kontynuowały 24-tyg leczenie do 48 tyg.; ✓osoby z genotypem 2 lub 3 zostały podzielone na dwie grupy porównujące terapię 24 i 48 tygodniową. •Komparator: BSC •Perspektywa płatnika publicznego; •Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 3,5% •Horyzont czasowy 30-letni; •Długość cyklu: 1 rok; •Średni wiek wejścia do modelu 11 lat; •Użyteczności stanów zdrowia zostały przedstawione w tabeli w rozdz. 4.4. AWA •Zmiany stanów modelu oparto na założeniach przyjętych w modelach opracowanych dla populacji dorosłych chorych na WZW C •W przypadku braku danych dla populacji dzieci, w analizie uwzględniano dane dotyczące dorosłych, w publikacji podkreślono, że ze względu na długość przyjętego horyzontu znaczna część analizy uwzględnia dorosłe życie pacjenta •W oparciu o przegląd literatury w analizie uwzględniono możliwość wystąpienia u nieleczonych chorych spontanicznego SVR oraz założono, że działania niepożądane nie wpływają na koszty. 	<p>Wykazano efektywność kosztową PEG IFN alfa-2a + RBV nad BSC.</p> <p>PEG IFN alfa-2a + RBV SVR (genotyp 1, 4, 5, 6): 59% SVR (genotyp 2 lub 3 – 24 tyg.): 89% SVR (genotyp 2 lub 3 – 48 tyg.): 80%</p> <p>QALY -genotyp 1 / 4: 22,25 PEG INF alfa-2a 20,53 BSC -genotyp 2 / 3: 23,05 PEG INF alfa-2a 20,53 BSC</p> <p>ICER (genotyp 2 lub 3): dominujący PEG IFN alfa-2a + RBV względem BSC ICER (genotyp 1, 4 lub 5): 3915 £/QALY</p>

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																																			
			<ul style="list-style-type: none"> • Zaprezentowano wyniki dla populacji dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych oraz podgrupy wcześniej leczonej, która nie odpowiedziała na pierwszą terapię • Przeprowadzono jedno- i dwukierunkową analizę wrażliwości. 																																				
<i>Opublikowane analizy ekonomiczne włączone przez Wnioskodawcę</i>																																							
<p><i>Turnes 2013</i> <u>Źródła finansowania:</u> Roche Farma, SA.</p>	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> • PEG IFN alfa-2a + RBV • PEG IFN alfa-2b + RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza CEA wykonana za pomocą modelu Markowa na podstawie meta-analizy; • <u>Populacja dorosłych kobiet i mężczyzn</u> • Perspektywa płatnika publicznego • SVR oszacowano na podstawie danych uzyskanych z metaanalizy sieciowej porównującej PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b; • W modelu uwzględniono następujące stany: HCV, CC, DC, HCC, przeszczep, zgon oraz koszty przez nie generowane. • Stopa dyskontowa 3,5% dla kosztów i efektów • Wyniki skuteczności otrzymane w meta-analizie 53,3% PEG IFN alfa-2a i 47,4% PEG IFN alfa-2b 	<p><u>SVR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dla genotypów 1/4 43,5% PEG IFN alfa-2a 35,9% PEG IFN alfa-2b - dla genotypów 2/3 84,7% PEG IFN alfa-2a 76,0% PEG IFN alfa-2b - bez podziału genotypów 53,3% PEG IFN alfa-2a 47,4% PEG IFN alfa-2b <p><u>ICER:</u> PEG IFN alfa-2a jest dominujący</p>																																			
<p><i>Yeh 2007</i> <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	Stany Zjednoczone Fundusz przeznaczony dla weteranów wojennych.	<ul style="list-style-type: none"> • PEG IFN alfa-2a + RBV • PEG IFN alfa-2b + RBV • Brak leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza CUA wykonana za pomocą modelu Markowa na podstawie badań RCT. Dane z systemu opieki zdrowotnej Weteranów zostały wykorzystane do określenia charakterystyki populacji docelowej; • Populacja: 45 i 55-letni mężczyźni; • Perspektywa systemu opieki zdrowotnej weteranów wojennych; • Horyzont czasowy dożywności ; • Uwzględniono koszt rybawiryny, PEG IFN alfa-2a, PEG IFN alfa-2b, testów wątrobowych, badania krwi, test reakcji łańcuchowej polimerazy oraz badanie hormonów tarczycy; • Stopa dyskontowa 3% dla kosztów i efektów; • Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (wyrażone jako roczny wskaźnik k): <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">HCV -> CC</td> <td style="text-align: center;">Od 5,4% do 30,1% zależnie od wieku</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">CC -> HCC</td> <td style="text-align: center;">2,1%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">CC-> wodobrzusze</td> <td style="text-align: center;">2,5%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">CC-> encefalopatia</td> <td style="text-align: center;">0,4%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">CC->krwotok żyłaków</td> <td style="text-align: center;">1,1%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DC -> HCC</td> <td style="text-align: center;">1,4%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DC-> Przeszczep</td> <td style="text-align: center;">3,1%</td> </tr> </tbody> </table>	HCV -> CC	Od 5,4% do 30,1% zależnie od wieku	CC -> HCC	2,1%	CC-> wodobrzusze	2,5%	CC-> encefalopatia	0,4%	CC->krwotok żyłaków	1,1%	DC -> HCC	1,4%	DC-> Przeszczep	3,1%	<p><u>SVR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dla genotypu 1 49% PEG IFN alfa-2a 48% PEG IFN alfa-2b - dla genotypów 2/3 78% PEG IFN alfa-2a 88% PEG IFN alfa-2b <p><u>QALY:</u></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>PEG IFN alfa-2a</th> <th>PEG IFN alfa-2b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Genotyp 1</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni 45 letni</td> <td style="text-align: center;">14,77</td> <td style="text-align: center;">14,74</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni 55 letni</td> <td style="text-align: center;">12,09</td> <td style="text-align: center;">12,07</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Genotyp 2/3</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni 45 letni</td> <td style="text-align: center;">16,38</td> <td style="text-align: center;">16,85</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni 55 letni</td> <td style="text-align: center;">13,45</td> <td style="text-align: center;">13,83</td> </tr> </tbody> </table>		PEG IFN alfa-2a	PEG IFN alfa-2b	Genotyp 1			Mężczyźni 45 letni	14,77	14,74	Mężczyźni 55 letni	12,09	12,07	Genotyp 2/3			Mężczyźni 45 letni	16,38	16,85	Mężczyźni 55 letni	13,45	13,83
HCV -> CC	Od 5,4% do 30,1% zależnie od wieku																																						
CC -> HCC	2,1%																																						
CC-> wodobrzusze	2,5%																																						
CC-> encefalopatia	0,4%																																						
CC->krwotok żyłaków	1,1%																																						
DC -> HCC	1,4%																																						
DC-> Przeszczep	3,1%																																						
	PEG IFN alfa-2a	PEG IFN alfa-2b																																					
Genotyp 1																																							
Mężczyźni 45 letni	14,77	14,74																																					
Mężczyźni 55 letni	12,09	12,07																																					
Genotyp 2/3																																							
Mężczyźni 45 letni	16,38	16,85																																					
Mężczyźni 55 letni	13,45	13,83																																					

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka		Wyniki/Wnioski
			Encefalopatia rok1-> zgon	40,0%	Wykazano efektywność kosztową obu opcji terapeutycznych nad brakiem leczenia, zwłaszcza dla genotypów 2 i 3. Jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kosztami PEG IFN alfa-2a + RBV, a PEG IFN alfa-2b + RBV <u>INBM (wskaźnik inkrementalnej korzyści finansowych netto) dla populacji mężczyzn 45 letnich (genotyp 1):</u> 558 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV 128 583 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs brak leczenia <u>INMB dla populacji mężczyzn 55 letnich(genotyp 1):</u> 47\$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV 105 828 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs brak leczenia <u>INMB dla populacji mężczyzn 45 letnich (genotyp 2/3):</u> - 27 646 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV - 225 527 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs brak leczenia <u>INMB dla populacji mężczyzn 55 letnich(genotyp 2/3):</u> - 23 008 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV - 189 815 \$ PEG IFN alfa-2a + RBV vs brak leczenia
Encefalopatia lata2+> zgon	13%	HCC-> Zgon	43,3%		
Krwotok żyłaków przełyku -> zgon	13%	Przeszczep rok 1 -> Zgon	14,0%		
Przeszczep lata 2+ -> Zgon	5,0%	Przeszczep lata 2+ -> HCV	50,0%		

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analiz było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych, w ramach PL: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)” w porównaniu do zastosowania, aktualnie refundowanego w tej populacji PEG IFN alfa-2b w skojarzeniu z RBV.

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

Terapia peginterferonem alfa-2a (lek Pegasys) w skojarzeniu z rybawiryną (Copegus) vs. terapia peginterferonem alfa-2b (lek PegIntron) w skojarzeniu z rybawiryną (Rebetol).

Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent

Horyzont czasowy

Dożywni – 184 cykle (w przybliżeniu 84 lata)

Dyskontowanie

5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

- ✓ koszty leków w I oraz II linii leczenia,
- ✓ koszty diagnostyki i monitorowania leczenia I oraz II linii,
- ✓ koszty związane z utrzymującym się zakażeniem HCV po niepowodzeniu leczenia,
- ✓ koszty związane z leczeniem i monitorowaniem marskości wątroby,
- ✓ koszty leczenia objawów niewydolności wątroby,
- ✓ koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego,
- ✓ koszty związane z przeszczepieniem narządu wątroby (diagnostyki, kwalifikacji, przygotowania, przeprowadzenia zabiegu i koszty okołoperacyjne)

Model

Przedłożony wraz z wnioskiem model ekonomiczny jest modelem Markowa, skonstruowanym w programie MS Excel 2013. Uwzględnia on 7 stanów:

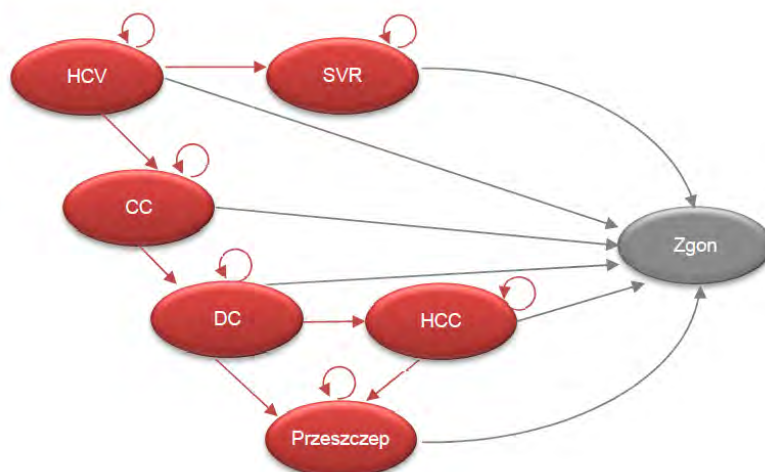
- ✓ HCV (ang. *hepatitis C virus*) – stan początkowy modelu – chorzy z przewlekłym WZW C, leczeni lub nieleczeni;
- ✓ SVR (ang. *sustained virological response*) – chorzy, którzy w wyniku leczenia farmakologicznego osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną;
- ✓ CC (ang. *compensated cirrhosis* – wyrównana marskość wątroby) – chorzy, u których rozwinęła się marskość wątroby;
- ✓ HCC (ang. *hepatocellular carcinoma*) – chorzy, u których rozwinął się rak wątrobowokomórkowy;
- ✓ DC (ang. *decompensated cirrhosis* – dekompensacja (niewydolność) wątroby – chorzy, u których doszło do dekompensacji wątroby;
- ✓ Przeszczep – chorzy, u których przeprowadzono przeszczep wątroby;
- ✓ Zgon (stan absorbujący).

W weryfikowanym modelu przyjęto długość cyklu równą 24 tygodnie. Źródła danych dotyczących wielkości efektu klinicznego pochodzą z badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a źródła danych dotyczących wartości użyteczności pochodzą z przeglądu systematycznego badań do oceny użyteczności.

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkowe analizy wrażliwości, w ramach której przeprowadzono analizę wartości skrajnych. W przebiegu tychże analiz badano wpływ na uzyskany wynik AE zmian m.i.n następujących parametrów: stóp dyskontowych; czasu trwania terapii wnioskowanym lekiem

oraz komparatorem; wieku wejścia chorego do modelu; odsetka chorych, którzy uzyskali SVR, określonego w badaniu *Rosen 2013* dla łącznej populacji (bez rozróżnienia na genotyp HCV), odsetka chorych leczonych w II linii, czasu trwania terapii trójlekowej, czasu trwania terapii boceprewirem; odsetka chorych, którzy osiągnęli SVR w wyniku zastosowania terapii II linii; prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu oraz użyteczności poszczególnych stanów zdrowia; (zestawienie wszystkich parametrów analiz wrażliwości przedstawiono w rozdz. 11 tabela 61 AE wnioskodawcy).

Rysunek 1 Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy



Komentarz analityków AOTMiT:

Na przedstawionym powyżej uproszczonym schemacie modelu nie przedstawiono możliwości przejścia ze stanu CC do stanu HCC, jednakże w samym modelu taka możliwość została uwzględniona. Ponadto na schemacie nie pokazano także stanu reprezentującego leczenie immunosupresyjne. Niemniej jednak według założeń modelu każdy pacjent, który przeżył przeszczep trafia do stanu leczenia immunosupresyjnego, które trwa dożywotnio.

Inne kluczowe założenia modelu przedstawione przez wnioskodawcę to:

- 1) Modelowano pacjentów w wieku uśrednionym, obliczonym na podstawie średniej ważonej wieku oraz odsetka zachorowań w danej grupie wiekowej pacjentów.
- 2) Model oparto na wynikach dla podgrupy pacjentów zakażonej HCV z genotypem 1b, dla której terapia PEG IFN trwa 48 tyg.³

Tabela 26 Charakterystyka wejściowa populacji uwzględnionej w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa)

Parametr	Wartości	Źródło	
Długość cyklu w modelowaniu [tyg.]	24	Założenie autorów analizy, zgodne z długością stosowania PEG IFN alfa w jednej z subpopulacji (genotyp 2 i 3)	
Wiek rozpoczynania leczenia [lata]	16,7	Obliczony przez autorów AE wnioskodawcy na podstawie danych PZH.	
Wiek włączenia do II linii [lata]	18,0	Program lekowy	
Czas trwania terapii/stanów modelu [tyg.]	Czas trwania terapii PEG-IFN*	48	
	Follow-up po terapii PEG IFN	24	
	Terapia trójlekowa	48	
	Follow-up po terapii trójlekowej	24	
	Terapia BOC	32	
	Terapia TVR**	12	
Odsetek SVR w terapii (genotyp 1b) [%]	Terapia SMV	12	
	PEG IFN alfa-2a + RIB	83,33	Rosen 2013
	PEG IFN alfa-2b + RIB	35,71	
	w II linii	61,50	Zeuzem 2011, Bacon 2011

³ **Komentarz analityków Agencji:** Powyższe podejście zostało uzasadnione przez Wnioskodawcę tym, iż genotyp 1a lub 1b występuje najczęściej (dot. ok 60% zakażeń na świecie), ponadto nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian chorobowych w wątrobie a genotypem HCV, a wyniki badania *Rosen 2013* dotyczące całej populacji odnosiły się do wyników określanych w różnych odstępach czasu, tj. po 48 tyg. w przypadku genotypu 2 i 3a oraz po 72 tyg. w przypadku genotypu 1a i 1b, a subpopulacja z genotypem 1b była najliczniejszą grupą w badaniu.

Parametr	Wartości	Źródło
Średnia waga dzieci [kg]***	5-9 lat	27,69
	10-14 lat	50,80
	15-17 lat	67,35
Średni wzrost dzieci [cm]	5-9 lat	123,74
	10-14 lat	152,81
	15-17 lat	175,59

* Okres obserwacji pacjentów przed określeniem czy osiągnięto SVR dla PEG IFN alfa-2a oraz PEG IFN alfa-2b trwa dodatkowo 24 tyg. W analizie podstawowej przyjęto czas trwania terapii odpowiadający leczeniu zakażenia HCV o genotypie 1 lub 4 zgodnie z założeniem o oparciu modelu o wyniki uzyskane w badaniu *Rosen 2013* w podgrupie chorych z HCV o genotypie 1b.

** Według wyjaśnień podanych przez wnioskodawcę w na str. 90 AE BOC i TVR nie są podawane przez cały czas terapii trójlekowej. BOC jest podawany standardowo przez 32 tygodnie po 4 tygodniach wprowadzających podawania PEG IFN. TVR jest stosowany przez pierwsze 12 tygodni terapii. Jednak na potrzeby modelu, ze względu na jego konstrukcję, przyjęto jednakową długość podawania BOC i TVR w cyklu, nieodzwoiercedlającą podanego powyżej schematu dawkowania.

*** Średnią wagę dzieci obliczono za pomocą średniej arytmetycznej wag obu płci, a więc przy założeniu o równoliczności populacji żeńskiej i męskiej w badaniu.

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy wybranymi stanami modelu. Prawdopodobieństwo zgonu osoby znajdującej się w stanie SVR oszacowano zależnie od wieku na podstawie z danych Głównego Urzędu Statystycznego (wersja papierowa AE wnioskodawcy w rozdz. 16.7.) Prawdopodobieństwo zgonu osoby znajdującej się w stanie HCV określono na podstawie publikacji *Neal 2007* i zdefiniowano je na poziomie 3-krotnie wyższym niż w populacji ogólnej. Natomiast dane dotyczące prawdopodobieństwa przejścia ze stanu HCV do CC odczytano z wykresu odnalezionego w populacji *Thein 2008*. Jest ono zależnie od wieku pacjenta.

Tabela 27 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu ekonomicznym [%]

Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu X do Y (X->Y)	Wartości	Źródło
HCV -> SVR	PEG IFN alfa-2a	83,33
	PEG IFN alfa-2b	35,71
CC -> HCC	1,40	Fattovich 1997
CC -> DC	3,90	
DC -> HCC	1,40	
DC -> Przeszczep	3,10	Bennett 1997
Przeszczep (wątroby) -> Leczenie immunosupresyjne (w kolejnym cyklu)*	100,00	Jain 2000
HCC-> Przeszczep	13,36	Marrero 2005, Krzakowski 2009
CC-> Zgon	1,90	Fattovich 1997
HCC-> Zgon	52,00	Altekruse 2009, Greten2005
DC -> Zgon	20,20	Zipprich 2012
Przeszczep -> Zgon	20,40	Jain 2000
Leczenie immunosupresyjne -> Zgon	2,50	

Stany zaimplementowane do modelu: HCV – łagodne bądź umiarkowane przewlekłe WZW C; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; CC – wyrównana marskość wątroby; DC – zdekompensowana marskość wątroby (niewydolność wątroby); HCC – rak wątrobowokomórkowy; przeszczep; ISP – leczenie immunosupresyjne

***Komentarz analityków AOTMiT:** Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przeszczep do stanu leczenie immunosupresyjne wynosi 100%, jednak w modelu zostało ono pomniejszone o prawdopodobieństwo zgonu podczas przeszczepu co pozwoliło unknąć dwukrotnego uwzględnienia pacjenta w stanach zaimplementowanych do modelu.

3) W poniższej tabeli przedstawiono parametry kosztowe poszczególnych substancji leczniczych dla zdefiniowanych w modelu grup wiekowych.

Tabela 28 Parametry składające się na koszt cyklu porównywanymi interwencjami z perspektywy NFZ

Koszt	Grupa wiekowa	Wartość (na cykl)	Źródło
PEG IFN alfa-2a w I linii z RSS	5 – 9 lat		Opracowanie wnioskodawcy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, ChPL: Pegasys, PegIntron, Incivo, Victrelis
	10 – 14 lat		
	15- 17 lat		
PEG IFN alfa-2a w I linii bez RSS	5 – 9 lat		
	10 – 14 lat		
	15- 17 lat		
PEG IFN alfa-2b w I linii	5 – 9 lat	8 761,91	
	10 – 14 lat	13 188,31	
	15- 17 lat	16 278,10	
RBV w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a w I linii z RSS	5 – 9 lat		
	10 – 14 lat		
	15- 17 lat		

Koszt	Grupa wiekowa	Wartość (na cykl)	Źródło
RBV w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a w I linii bez RSS	5 – 9 lat	3 974,68	
	10 – 14 lat	7 949,36	
	15- 17 lat	9 936,70	
RBV w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2b w I linii	5 – 9 lat	4 127,22	
	10 – 14 lat	7 571,78	
	15- 17 lat	10 038,57	
Boceprevirum (BOC)	≥18	56 421,12	
Telaprevirum (TVR)		61 984,44	
Symeprewir (SMV)		61 984,44	
PEG IFN alfa-2a w II linii		20 662,69	
PEG IFN alfa-2b w II linii		16 280,82	
RBV w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2a w II linii		9 936,70	
RBV w skojarzeniu z PEG IFN alfa-2b w II linii		9 936,72	

4) Poniżej zaprezentowano wartości użyteczności, na podstawie których obliczono lata życia skorygowane o ich jakość (QALY)

Tabela 29 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów przewlekłego WZW C wyznaczone za pomocą kwestionariusza EuroQol

Parametr	Wartości użyteczności	Źródło
HCV	0,760	Chong 2003
CC	0,740	
DC	0,660	
HCC	0,650	
Przeszczep wątroby	0,690	
ISP*	0,797	Średnia z wartości: <i>Ouwens 2003, Northup 2009, Earnshaw 2008</i>
SVR	0,830	Chong 2003

***Komentarz analityków Agencji:** Wartość użyteczności dla leczenia immunosupresyjnego została oszacowana jako średnia z wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepie, pochodzących z 3 odnalezionych publikacji. Należy tu podkreślić, iż jedna z przyjętych wartości użyteczności została określona dla pacjentów po przeszczepie nerki (0,84), zaś dwie pozostałe dotyczyły stanu po przeszczepie wątroby (0,75 i 0,80). W analizie wnioskodawcy nie podano uzasadnienia uwzględnienia również użyteczności dla pacjentów po przeszczepie nerki, podczas gdy w modelu rozpatrywany jest jedynie przeszczep wątroby i dostępne są takie dane. Pomimo wątpliwości dotyczących doboru wartości użyteczności dla stanu leczenia immunosupresyjnego, po konsultacji z Zespołem ds. analiz ekonomicznych uznano, iż przyjęte postępowanie formalnie nie stanowi błędu, a na podstawie wstępnych przeliczeń ustalono, że wykluczenie wartości użyteczności z badania *Earnshaw 2008* nie ma znaczącego wpływu na wnioskowanie z analizy. W związku z powyższym w obliczeniach własnych Agencji nie uwzględniono wariantu obejmującego zmianę w wartości użyteczności dla stanu ISP.

Ograniczenia według wnioskodawcy i Agencji

Wnioskodawca nie określił jasno najważniejszych ograniczeń modelu. W rozdziale 13 AE, dotyczącym ograniczeń i założeń, poruszono zagadnienia dotyczące przyjęcia dożywotnego horyzontu, czasu modelowania równego 184 cykle, a także skuteczności PEG IFN alfa-2a względem PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z rybawiryną, ocenionej na podstawie badania *Rosen 2013* pod względem trwałej odpowiedzi wirusologicznej ogółem oraz w podziale na genotyp wirusa HCV. Zwrócono uwagę na brak istotności statystycznej w odniesieniu do niektórych parametrów, i zasugerowano, że może ona wynikać z niewystarczającej liczebności badanych grup. Poruszono również aspekt dotyczący przyjęcia średniego wieku zachorowania na HCV, średniej wagi oraz średniego wzrostu w wieku 5-17 lat. Przedstawiono również uzasadnienie wyboru takrolimusu oraz cyklosporyny.

Na podstawie argumentów przedstawionych w rozdz. 13 wersji papierowej AE wnioskodawcy oraz weryfikacji własnej analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia przedłożonej AE:

- Ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z oparcia założeń dot. skuteczności na wynikach retrospektywnego badania *Rosen 2013*, w którym liczebność grupy PEG IFN alfa-2a wynosiła 10 osób, a grupy PEG IFN alfa-2b 20 osób. Dodatkowo wątpliwości potęguje fakt, iż w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla genotypu 1b, dla którego liczebności grup wynosiły 6 osób stosujących terapię PEG IFN alfa-2a oraz 14 osób stosujących terapię PEG IFN alfa-2b i na podstawie tych wyników wnioskowano o uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego. Ograniczenie przeprowadzenia AE wyłącznie do populacji zakażonej genotypem 1b HCV zostało wyjaśnione przez twórców analiz w odpowiedzi na Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, gdzie podkreślili oni, że zakażenia genotypem 1a i 1b stanowią ok 60% zakażeń na świecie, dodatkowo „nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian w wątrobie, a genotypem wirusa HCV”. Jednak należy zauważyć, iż powyższe podejście skutkuje nieuwzględnieniem w modelu wyników

uzyskiwanych dla zakażeń innymi genotypami HCV, które również stanowią wnioskowaną populację, określoną zgodnie z uzgodnionym projektem PL;

2. W obliczeniach dla PEG IFN alfa-2b podano wartości dobowej dawki RBV z dokładnością do 0,01 mg bez uwzględnienia postaci farmaceutycznej, w której lek Rebetol jest obecnie refundowany w Polsce. Otóż biorąc pod uwagę fakt, iż RBV (lek Rebetol) dostępny jest w kapsułkach twardych, zawierających 200 mg RBV, brak przybliżenia wartości dawkowania do wielokrotności 200 mg stanowi ograniczenia modelu wpływające na szacowane koszty komparatora (zwiększając je);
3. W pierwotnie przesłanej przez wnioskodawcę analizie oparto się na danych dotyczących średniej masy jedynie chłopców, co zostało wskazane w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi na powyższe uzupełniono model o dane dotyczące masy ciała dziewcząt. Ograniczenie wykonanych obliczeń może obecnie stanowić obliczenie średniej masy ciała dzieci w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie średniej arytmetycznej, a nie średniej ważonej liczebnością populacji żeńskiej i męskiej oraz wykorzystanie w tym celu danych określonych dla dzieci, mieszkających na terenie USA;
4. W określeniu użyteczności stanów zdrowia w analizowanym modelu wykorzystano wartości pochodzące z badań przeprowadzonych w populacji dorosłych;
5. Model nie uwzględnia możliwości wystąpienia progresji włóknienia wątroby u pacjentów osiągających SVR (brak możliwości przejścia pomiędzy stanami SVR→CC/DC). Nie uwzględniono również możliwości nawrotu choroby. Według dostępnej literatury (*Morisco 2013*) wystąpienie powikłań wątrobowych u osób osiągających SVR jest prawdopodobne, ale w bardzo niewielkim stopniu (3 osoby na 150 osób [2%], które osiągnęły SVR, doświadczyły powikłań wątrobowych w medianie czasu obserwacji 8,6 lat, co daje częstość występowania ok. 0,23% na osobę na rok). W publikacji *Maylin 2008* wskazano, że w medianie okresu obserwacji 3,27 lat, wśród osób, które osiągnęły SVR stopień włóknienia wątroby zmniejszył się u 56%, pozostał na stabilnym poziomie u 32%, zaś pogorszył się u 12%. Natomiast zgodnie z publikacją *Wawrzynowicz-Syczewska 2008* częstość występowania nawrotu choroby, u pacjentów z SVR również jest niska i wynosi ok. 2-3%;
6. W modelu nie uwzględniono również możliwości wcześniejszego przerwania terapii. Na taką możliwość wskazuje *ChPL Pegasys*, zgodnie z której zapisami jeżeli po 24 tyg. terapii wnioskowanym lekiem HCV RNA jest wciąż wykrywalny powinno się przerwać terapię, ponieważ osiągnięcie SVR u tych chorych w wyniku dalszego leczenia jest mało prawdopodobne. Analogiczne zapisy znajdują się w *ChPL PegIntron*, gdzie wskazano, iż w przypadku chorych z genotypem 1 lub 4 nie uzyska się EVR wówczas należy zalecać się przerwanie terapii po 24 tyg.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK?	Ocena została wykonana w sposób wyczerpujący, jednakże jest ona zgodna z populacją zgodną z uzgodnionym projektem PL, nie zaś wskazaniem wskazanym we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 2.5.2. niniejszej AWA
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK?	Patrz komentarz pod niniejszą tabelą.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK?	Wątpliwości budzi założenie dodatkowego efektu klinicznego na podstawie wyników retrospektywnego

		badania <i>Rosen 2013</i> . Ze względu na ograniczoną wiarygodność oszacowań wykonanych na tej podstawie postanowiono w ramach obliczeń własnych wykonać oszacowanie zakładające brak różnic w skuteczności obu leków – analizę minimalizacji kosztów (rozdz. 4.5.4. AWA)
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE?	Wnioskowanie o wykazaniu dodatkowego efektu zdrowotnego oparto o badanie retrospektywne <i>Rosen 2013</i> . Zgodnie z danymi przedstawionymi w tym badaniu nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami, natomiast w obliczeniach wykonanych przez autorów przedłożonej AKL wykazano IS. Rozbieżność ta została skomentowana w rozdz. 3.3.2. niniejszej AWA.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK?	Patrz komentarz rozdz. 4.2. (użyteczność dla stanu ISP)
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Patrz komentarz w rozdz. 4.2. w części dot. <i>ograniczeń według wnioskodawcy i Agencji</i> dla przyjętego dawkowania leku Rebetol

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

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

Komentarz Agencji dot. zagadnienia czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem

W analizach ostatecznie weryfikowane przez Agencję uwzględniono interwencję – lek Pegasys w dawce 90 mcg/0,5 ml 1 amp.–strz. - określoną w przedłożonym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Należy jednakże zauważyć, iż przedmiotowy wniosek dotyczy jedynie leku Pegasys, zaś wskazanie, iż ma on być stosowany w skojarzeniu z RBV (lek Copegus) znajduje się uzgodnionym projekcie programu lekowego. Ponadto warto tu zauważyć, iż w *ChPL Copegus* nie podano dawkowania dla populacji pediatrycznej, a wręcz znajduje się zapis, iż „*Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a (...) u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie były wystarczająco określone.*” Natomiast dawkowanie takie zostało przedstawione w *ChPL Pegasys*. Powyższe zostało skomentowane w przedłożonych analizach w następujący sposób: „*Brak zapisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego Copegus odnośnie możliwości stosowania rybawiryny u dzieci wynika z braku harmonizacji druków i jest ograniczeniem formalnym.*”

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał walidacji (wewnętrznej i zewnętrznej) przedłożonego modelu. W ramach walidacji wewnętrznej modelu sprawdził poprawność otrzymanych wyników poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz sprawdzenie każdej zmiennej pod kątem poprawności generowanych wyników, jak również przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości, której wyniki przedstawiono w dalszej części AWA. Natomiast w ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca podjął próbę porównania otrzymanych wyników z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych, odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnemu. W ramach powyższego przeglądu odnaleziono dwie publikacje: *Turnes 2013* oraz *Yeh 2007* (opisane w rozdz. 4.1. niniejszej AWA), jednakże nie dotyczyły one populacji pediatrycznej.

W ramach weryfikacji wykonanej przez wnioskodawcę walidacji Agencja sprawdziła poprawność danych wejściowych do modelu i ich zgodności pomiędzy modelem a danymi źródłowym, w tym sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz zweryfikowano, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Sprawdzono także poprawność wyników

modelu poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz zerowych. Zidentyfikowane rozbieżności zostały opisane w poprzednich rozdziałach niniejszej AWA.

W ramach weryfikacji walidacji zewnętrznej przeprowadzono porównanie założeń oraz wyników przedłożonej AE z opublikowanymi analizami ekonomicznymi, w tym opisaną w rekomendacji refundacyjnej NICE z 2013 r., dotyczącej refundowania leku Pegasys we wnioskowanym wskazaniu (szczegółowy opis tejże AE znajduje się w rozdz. 4.1. – została ona opisana w publikacji *Hartwell 2014*). Ponadto porównano założenia oraz przyjęte dane wejściowe do ocenianego modelu z niezależną AE, opisaną również w publikacji *Hartwell 2014* – SHTAC's. Opis zidentyfikowanych AE wykorzystanych do walidacji zewnętrznej weryfikowanej AE znajduje się w rozdz. 4.1. AWA. Należy tu zauważyć, iż ze względu na odnalezienie, w czasie prac nad niniejszą AWA, AE dotyczących wnioskowanej populacji – pacjentów pediatrycznych z WZW C, walidację zewnętrzną przedłożonego modelu przeprowadzono w oparciu jedynie o te analizy (opisane w publikacji *Hartwell 2014*).

Analizując założenia oraz strukturę odnalezionych AE, które dotyczyły zastosowania Pegasys w populacji pediatrycznej, stwierdzono, iż:

- Wszystkie te analizy były CUA i miały strukturę modelu Markowa, w którym uwzględniono analogiczne stany, przy czym w analizie SHTAC's podzielono stan HCV w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby określonego wg. skali METAVIR, a w analizowanym modelu nie zastosowano żadnego podziału stanu HCV;
- Komparatorem w AE złożonej przez Roche do NICE było BSC, zaś komparatorem w niniejszej AE jest terapia PEG IFN alfa-2b + RBV. Taki komparator został uwzględniony (poza BSC) również w analizie SHTAC's jak MSD;
- Przyjęty w przedmiotowej AE wiek wejścia pacjenta do modelu wynosi 16,17 lat, natomiast w modelu opisanym w rekomendacji NICE 2013 średni wiek wejścia do modelu jest znacznie niższy, wynosi 11 lat, przy tej samej wnioskowanej populacji. Analogiczny wiek wejścia do modelu przyjęto w analizie SHTAC's;
- W przedmiotowej analizie oraz AE MSD i SHTAC's przyjęto dożywni horyzont czasowy. Jedynie Roche przyjął 30 letni horyzont czasowy (co zostało uznane przez autorów analizy SHTAC's za zbyt krótki okres). We wszystkich zidentyfikowanych AE długość cyklu wynosiła 1 rok, zaś w niniejszej analizie przyjęto, że cykl trwa pół roku (24 tyg.);
- Porównanie skuteczności stosowania wnioskowanego leku względem komparatora w przedłożonej AE przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Rosen 2013*, tym czasem w analizie SHTAC's leki porównano na podstawie nieskorygowanego porównania pośredniego. Analizując przyjęte w poszczególnych AE wartości SVR widać, iż jedynie w przedłożonym modelu przyjęto odsetki pacjentów, którzy uzyskali SVR, różniące się w tak istotny sposób. We wszystkich trzech, opisanych w publikacji *Hartwell 2014*, AE zaimplementowany SVR był porównywalny pomiędzy PEG IFN alfa (niezależnie od tego czy wyniki dotyczyły populacji ogólnej czy też poszczególnych z podgrup w zależności od genotypu HCV). Ponadto wszystkie odnalezione analizy prezentowały wyniki dla populacji ogólnej oraz subpopulacji, wydzielonych na podstawie genotypów HCV, nie ograniczono się w nich więc do przeprowadzenia AE na podstawie wyników uzyskanych jedynie dla jednego z genotypów.

Ponadto w poniższej tabeli przedstawiono zestawienie użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjętych w modelu wnioskodawcy oraz AE opisanych w publikacji *Hartwell 2014*. Podsumowując poniższe zestawienie przyjętych wartości użyteczności:

- Największe różnice pomiędzy przedłożoną AE, analizami MSD i Roche opisanymi w *Hartwell 2014* występują w przypadku stanów CC, HCC, DC oraz przeszczep, są one natomiast bardzo zbliżone z wartościami przyjętymi w niezależnej analizie SHTAC's. Również przyjęte w analizie SHTAC's prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu pokrywają się z tymi przyjętymi w niniejszej analizie w przypadku przejść CC->HCC, CC-> DC, DC->HCC. Największa różnica wystąpiła natomiast dla przejścia ze stanu HCC do stanu zgon, dla którego to w analizie SHTAC's przyjęto prawdopodobieństwo na poziomie 43%, a w analizie wnioskodawcy na poziomie 52%. Różnice stwierdzono również w przypadku przyjętych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami: DC->zgon (13% SHTAC's i 20,2% weryfikowana AE), przeszczep-> zgon (15% SHTAC's i 20,4% weryfikowana AE) oraz leczenie immunosupresyjne-> zgon (0,5 SHTAC's, 2,5% weryfikowana AE). Dla większości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami wyższa wartość prawdopodobieństwa została przyjęta w analizie wnioskodawcy (szczegółowe zestawienie wartości prawdopodobieństwa przejść między stanami znajduje się w rozdz. 4.1. niniejszej AWA).

- Wartość użyteczności dla stanu ISP w modelu wnioskodawcy, obliczona jako średnia z wartości podanych w 3 publikacjach, była najwyższa w porównaniu do wartości użyteczności określonych w AE opisanych w publikacji *Hartwell 2014*.

Tabela 31 Zestawienie użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

Stan w modelu		Model wnioskodawcy	Model z publikacji <i>Hartwell 2014</i>		
			MSD	Roche	SHTAC's
SVR	po łagodnym przewlekłym WZW C	0,830	0,82	0,83	0,82
	po umiarkowanym przewlekłym WZW C		0,72		-
SVR po wyrównanej marskości wątroby		-	0,61	-	-
WZW C	łagodne przewlekłe	0,760	0,77	0,77	0,82
	przewlekłe umiarkowane		0,66	0,66	0,82
CC		0,740	0,55	0,55	0,75
HCC		0,650	0,45	0,45	0,64
DC (niewydolność wątroby)		0,660	0,45	0,45	0,66
Przeszczep		0,690	0,45	-	0,69
ISP		0,797	0,67	0,67	0,73

Pomimo zidentyfikowanych powyżej różnic pomiędzy przedłożonym modelem AE a opublikowanymi AE należy zauważyć, iż uzyskano w nich zbieżne wyniki – dla populacji ogólnej w analizie SHTAC's PEG IFN alfa-2a + RBV był terapią dominującą nad PEG IFN alfa-2b. Przy czym w analizie tej wskazano, iż jest ona bardzo wrażliwa na przyjęte odsetki pacjentów z SVR i przy nawet niewielkich zmianach wynik ten może się zmieniać na korzyść PEG IFN alfa-2b. Również przedłożony model wykazywał dużą wrażliwość na zmiany przyjętego SVR. Dlatego też mając na uwadze niską jakość dowodu na dodatkowy efekt zdrowotny, pochodzącego w badaniu *Rosen 2013*, w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów – jako wariant analizy wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zastosowanie leczenia PEG IFN alfa-2a (lek Pegasys) u wcześniej nie leczonych dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wiąże się z uzyskaniem 20,52 QALY względem braku leczenia. Natomiast zastosowanie PEG IFN alfa-2b (lek PegIntron) wiąże się z uzyskaniem 19,29 QALY względem braku leczenia. Na uzyskaną różnicę w QALY pomiędzy PEG IFN alfa kluczowy wpływ miał przyjęty dla każdego z nich odsetek SVR osiągnięty w I linii leczenia).⁴

Tabela 32 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Pegasys (PEG IFN alfa-2a) z PegIntron (PEG IFN alfa-2b) w 84-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Pegasys (PEG IFN alfa-2a)	PegIntron (PEG IFN alfa-2b)
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	20,52	19,29
Różnica wyników zdrowotnych [QALY]	nd	1,22

Wyniki CUA przedłożonej przez wnioskodawcę wskazują, iż całkowity koszt leczenia PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS jest niższy o 51,5 tys. zł,

⁴ **Komentarz analityków Agencji:** Na uzyskany w przedłożonej AE wynik QALY dla produktu leczniczego Pegasys oraz produktu PegIntron największy wpływ miała składowa QALY wynikająca z osiągnięcia SVR, która w przypadku leku Pegasys wyniosła 16,595, a w przypadku leku PegIntron 7,112. Przedstawiona wielkość QALY została osiągnięta przez zastosowanie w modelu wyników z badania *Rosen 2013*, gdzie SVR dla PEG IFN alfa-2a osiągnięto w przypadku 5 osób (z populacji liczącej 6 osób), co dało wynik 83,33%, zaś SVR dla PEG IFN alfa-2b osiągnięto dla 5 osób (z populacji liczącej 14 osób), co z kolei dało wynik 35,71% (subpopulacji z genotypem 1b). Kolejnym czynnikiem mającym znaczny wpływ na ukształtowanie się podanej w tabeli wartości QALY dla leku Pegasys jest 1,25 QALY wynikające z osiągnięcia SVR II po II linii leczenia. Wartość ta została obliczona jako iloczyn wartości użyteczności z publikacji *Chong 2003* równej 0,83 przez stopę dyskontową oraz odsetek osób, które nie uzyskały SVR w I linii leczenia, następnie zostały zakwalifikowane do II linii leczenia, gdzie uzyskały one SVR. Natomiast wpływ na QALY oszacowane dla produktu PegIntron miały wartości QALY osiągnięta dla: osób zakażonych wirusem HCV po I linii leczenia (2,96 QALY), osób które uzyskały SVR w II linii leczenia (4,83 QALY) oraz osób, które po II linii leczenia diagnozowane były jako zakażone HCV (1,91 QALY). Wyższy względem PEG IFN alfa-2a wyn k związany jest z większą populacją, która nie uzyskała SVR w I linii leczenia i przeszła do kolejnych etapów terapii.

- z uwzględnieniem RSS jest niższy o 73,1 tys. zł,
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent):
 - bez uwzględnienia RSS jest niższy o 51,7 tys. zł,
 - z uwzględnieniem RSS jest niższy o 73,3 tys. zł,

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy NFZ wynosi:

- bez uwzględnienia RSS: - 42 149,40 PLN/QALYG
- z uwzględnieniem RSS: - 59 791,90 PLN/QALYG

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Większość z kosztów jest tożsama w obu analizowanych perspektywach, dlatego też kategorie, dla których koszt jest jednakowy w obu perspektywach zostały przedstawione jedynie w części dotyczącej perspektywy NFZ (zostały one podkreślone), a w części dot. perspektywy wspólnej podano wartości jedynie dla tych kategorii kosztowych, dla których wartości różnią się od tych określonych w perspektywie płatnika. Ponadto w poniższej tabeli nie uwzględniono stanu SVR, gdyż koszt generowany przez pacjentów przebywających w tym stanie wynosi 0 (pacjent nie otrzymuje w nim żadnego leczenia).

Tabela 33 Zestawienie kosztów dla porównania Pegasys vs. PegIntron w 84-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS

Kategoria kosztowa [zł]	PEG INF alfa-2a + RBV	PEG INF alfa-2b + RBV
Perspektywa płatnika (NFZ)		
Koszty leków bez RSS - I linia leczenia		58 179,79
Koszty leków z RSS - I linia leczenia		55 313,37
Koszt <i>follow-up</i> po I linii leczenia		1 577,16
Koszt leczenia HCV (brak terapii) po I linii leczenia		1 964,14
Koszt terapii trójlekowej - II linia leczenia		68 910,68
Koszt <i>follow-up</i> po II linii leczenia		612,31
Koszt leczenia HCV (brak terapii) po II linii leczenia		1 232,58
Koszt leczenia w stanie CC		2 546,69
Koszt leczenia w stanie DC		1 144,38
Koszt leczenia w stanie HCC		873,91
Koszt leczenia przeszczepu w pierwszym cyklu		2 234,03
Koszt leczenia immunosupresyjnego		831,14
Koszty łączne bez RSS	85 697,02	137 240,39
Koszty łączne z RSS	64 122,50	-
Różnica kosztów bez RSS		-51 543,36
Różnica kosztów z RSS		-73 117,88
ICUR bez RSS [zł/QALYG]		-42 149,40
ICUR z RSS [zł/QALYG]		-59 791,90
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) – koszty różniące w stosunku do perspektywy płatnika		
Koszt leczenia w stanie DC		1 338,52
Koszt leczenia w stanie HCC		876,13
Koszt leczenia przeszczepu w pierwszym cyklu		2 235,47
Koszt leczenia immunosupresyjnego		860,75
Koszty łączne bez RSS	85 755,99	137 467,79
Koszty łączne z RSS	64 181,50	-
Różnica kosztów bez RSS		-51 711,79
Różnica kosztów z RSS		-73 286,32
ICUR bez RSS [zł/QALYG]		-42 287,14
ICUR z RSS [zł/QALYG]		-59 929,64

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Pegasys wynosi [] z perspektywy płatnika publicznego oraz [] z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.

Tabela 34 Wyniki analizy progowej dla Pegasys w porównaniu z PegIntron w dożywnym horyzoncie czasowym

Cena progowa zbytu netto	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Pegasys + RBV vs. PegIntron + RBV – bez RSS		
Pegasys + RBV vs. PegIntron + RBV – z RSS		

Komentarz analityków Agencji dot. wykazania dodatkowego efektu zdrowotnego technologii wnioskowanej – odniesienie się do art. 13 Ustawy o refundacji:

W związku z nieodnalezieniem w ramach przedłożonej AKL, randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad przyjętymi komparatorami (obecnie refundowanymi w ramach PL: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B.18.2)”), wg. analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji. Dlatego też Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami przedmiotowego art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto produktu leczniczego Pegasys, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi z uwzględnieniem i bez RSS odpowiednio: [redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach przedłożonej AE wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, w której przeanalizował wpływ wprowadzenia wartości skrajnych dla poszczególnych z parametrów na wynik analizy względem wyników analizy podstawowej. Testowanie przeprowadzono dla obydwu z przyjętych perspektyw tj. płatnika publicznego oraz wspólnej. Ze względu na obszerność wyników analizy wrażliwości poniżej opisano jedynie parametry, które najbardziej wpływały na koszt oraz efekty zdrowotne terapii prowadzonej poszczególnymi lekami, przy uwzględnieniu proponowanego dla Pegasys RSS. Szczegółowe wyniki znajdują się AE wnioskodawcy w rozdz. 11 oraz w przedłożonym modelu w arkuszu AW_AE.

Z perspektywy płatnika publicznego znaczące zmiany kosztu terapii PEG IFN alfa-2a odnotowano dla następujących czynników: przyjęcie 0% stopy dyskontowej dla wyników i efektów (+23,14%), wzrost i spadek odsetka chorych leczonych w II linii (+/-9,93%), obniżenie wieku wejścia chorego do programu I linii (-17,83%), skrócenie czasu trwania terapii PEG IFN alfa-2a + RBV (-32,04%), zwiększenie odsetka SVR po terapii PEG INF alfa-2a + RBV (-12,99%) oraz obniżenie odsetka chorych leczonych w II linii (-9,93%).

Spadek kosztów terapii PEG IFN alfa-2b + RBV spowodowały zmiany następujących czynników: zmniejszenie czasu trwania terapii PEG IFN alfa-2b + RBV (-19,77%), obniżenie wieku wejścia chorego do modelu (-13,12%), przyjęty odsetek uzyskanych SVR przy terapii PEG INF alfa-2b + RBV (-17,56%) oraz zmniejszenie odsetka chorych leczonych w II linii (-17,90%).

Z perspektywy wspólnej znaczne zmiany kosztu terapii PEG IFN alfa-2a + RBV odnotowano dla wprowadzenia 0% stopy dyskontowej dla kosztów oraz efektów zdrowotnych (+23,68%), zmniejszenia czasu trwania terapii PEG IFN alfa-2a + RBV (-32,01%), przyjęcie założenia o większym odsetku SVR po terapii PEG INF alfa-2b + RBV (-13,02%), obniżenia wieku wejścia chorego do programu lekowego I linii (-17,81%) oraz zmiana odsetka chorych leczonych w II linii (+/- 9,90%).

Zmianę kosztu terapii PEG INF alfa-2b + RBV w perspektywie wspólnej spowodowały przyjęcie 0% stopy dyskontowej dla wyników i efektów (+41,63%), skrócenie czasu trwania terapii PEG IFN alfa-2a + RBV (-19,74%), obniżenie wieku wejścia chorego do modelu (-13,10%), przyjęcie założenia o większym odsetku SVR po terapii PEG INF alfa-2b + RBV (-17,58%), zmiana odsetka leczonych w II linii (+/- 17,82%), a także wydłużenie czasu trwania terapii BOC (+6,50%).

Na efekty zdrowotne uzyskiwane dla obu leków niezależnie od perspektywy miały wpływ wszystkie z testowanych wariantów dyskontowania oraz przyjęcie maksymalnej wartości jakości życia w chwili uzyskania SVR. Ponadto na efekty uzyskiwane przez Pegasys wpływało również przyjęcie minimalnej wartości jakości życia w stanie SVR (-6,29%), zaś na efekty zdrowotne oszacowane dla PegIntron miało wpływ przyjęcie minimalnego czasu trwania terapii trójlekowej (-10,43%).

Z przeprowadzonego przez wnioskodawcę testowania wynika, iż zmiana żadnego z testowanych czynników nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy, w każdym z przypadków ICUR przedstawiono w AE wnioskodawcy jako „dominujący”, a zmianę wartości ICUR jako „nd”.

Komentarz analityków Agencji dot. analizy wrażliwości:

W analizie wrażliwości znajdującej się w modelu wnioskodawcy zaobserwowano spadek kosztów obu analizowanych terapii przy obniżeniu wieku wejścia pacjenta do modelu z 16,17 lat do 14,21 lat.

Analizowany przypadek przy założeniu dożywnotnego horyzontu czasowego powinien wydłużyć okres ujęcia pacjenta w modelu, a więc intuicyjnym wydawało by się zwiększenie kosztów. W analizie Wnioskodawcy w obu perspektywach odnotowano spadek prognozowanych kosztów.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano korekty zidentyfikowanego zawężenia populacji docelowej (ograniczenie wykonania AE jedynie do populacji z genotypem 1b HCV) w stosunku do określonej zgodnie z uzgodnionym projektem PL (bez ograniczeń do genotypu). W analizie wrażliwości wnioskodawcy zaprezentowano wariant uwzględniający ujęcie w modelu efektów zdrowotnych (SVR) uzyskanych dla populacji ogólnej, jednak AW zakładała zmianę tylko jednego czynnika, bez uwzględnienia różnych czasów trwania terapii w zależności od genotypu HCV. Nie wprowadzono bowiem różnicowania długości terapii (na 48 tyg. – dla genotypów 1 i 4 i 24 tyg. – dla genotypów 2 i 3) dla poszczególnych genotypów, co ma wpływ na generowane koszty. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych założono, za publikacją *Turnes 2013*, że genotyp 1 i 4 występuje w 78% pacjentów (u nich terapia będzie trwać 48 tyg. plus 24 tyg. obserwacji przed badaniem mającym stwierdzić uzyskanie SVR) a genotyp 2 i 3 występuje u 22% chorych (terapia tych chorych będzie trwać 24 tyg. plus 24 tyg. obserwacji). Dodatkowo ze względu na błąd opisany w podrozdziale dotyczącym ograniczeń modelu wnioskodawcy, wprowadzono zmianę polegającą na określeniu dawki RBV stosowanej z lekiem PegIntron jako wielokrotności 200 mg, co pozwala na uwzględnienie rzeczywistego zużycia leku Rebetol (jedyna refundowana postać farmaceutyczna tego leku to kapsułki twarde po 200 mg RBV). Wszystkie oszacowania własne Agencji wykonano w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 35 CUA wyniki obliczeń Agencji, przy uwzględnieniu proponowanego dla leku Pegasys RSS

Kategoria	PEG IFN alfa-2a + RBV	PEG IFN alfa-2b + RBV	Inkrementalnie
Całkowity koszt różniący [zł]	48 517,11	94 600,76	- 46 083,65
QALY	15,63	14,01	1,62
CUR	3 104,24	6 751,25	n/d
ICUR [zł/QALYG]		- 28 499,90	

Po uwzględnieniu przez Agencję opisanych powyżej zmian w założeniach do modelu wartość wskaźnika ICUR wciąż wskazuje na wyższą efektywność kosztową terapii PEG IFN alfa-2a + RBV w stosunku do PEG IFN alfa-2b + RBV. Oszacowania przeprowadzone przez Agencję względem tych wykonanych przez Wnioskodawcę wskazują na niższe koszty oraz efekty. W efekcie również wartość wskaźnika ICUR znacząco odbiega od prezentowanych w przedłożonym wraz z wnioskiem modelu, pierwotna wartość przy uwzględnieniu RSS wynosiła -59 791,90 zł/QALY, natomiast w oszacowaniach Agencji otrzymano wartość -28 499,90 zł/QALY.

Tabela 36 Wyniki analizy progowej do obliczeń CUA Agencji

Analiza progowa	Koszt [zł]
Progowa opłata NFZ za opakowanie Pegasys	
Progowa cena zbytu netto leku Pegasys za opakowanie	

Ze względu na wysoką niepewność założenia uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w oparciu o wyniki badania niskiej jakości *Rosen 2013*, w którym w opinii jego autorów nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla SVR, zdecydowano się przeprowadzić, jako konserwatywny wariant analizy wrażliwości, analizę minimalizacji kosztów, przy założeniu braku różnic pomiędzy porównywanymi lekami. Również w ramach tych obliczeń uwzględniono różną długość terapii zależną od genotypu HCV oraz zmianę dawkowania RBV na wielokrotność 200 mg. Oszacowania te wykonano przy uwzględnieniu oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Tabela 37 Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia proponowanego RSS [zł]

Kategoria	PEG IFN alfa-2a + RBV	PEG IFN alfa-2b + RBV
Koszt leku w pierwszym okresie		27 865,15
Koszt leku w drugim okresie		21 252,49
Diagnostyka i monitorowanie	1 585,20	1 585,20
Suma kosztów	57 989,59	50 702,83
Koszt inkrementalny	7 286,76	

Tabela 38 Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem proponowanego RSS [zł]

Kategoria	PEG IFN alfa-2a + RBV	PEG IFN alfa-2b + RBV
Koszt leku w pierwszym okresie		27 865,15
Koszt leku w drugim okresie		21 252,49
Diagnostyka i monitorowanie	1 585,20	1 585,20
Suma kosztów	38 761,64	50 702,83
Koszt inkrementalny	-11 941,20	

Wyniki przeprowadzonej CMA, przy uwzględnieniu RSS, wskazują, iż całkowity koszt terapii lekiem Pegasys (+RBV) jest niższy o prawie 12 tys. zł w porównaniu do kosztu prowadzenia terapii lekiem PegIntron (+RBV). Natomiast w przypadku nie uwzględnienia proponowanego RSS, koszt ten jest wyższy od kosztu terapii komparatorem o ponad 7 tys.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy oraz publikacjami źródłowymi.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę, była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach istniejącego programu lekowego, leku Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną, w I linii leczenia dzieci (od 5 roku życia) i młodzieży chorych na WZW-C, co stanowi poszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowań wielkości populacji docelowej dokonano na podstawie danych przedstawionych w rejestrze PZH (Państwowego Zakładu Higieny) odnoszących się do liczby nowozdiagnozowanych pacjentów z WZW-C w wieku od 5-17 r.ż. oraz danych NFZ (sprawozdań okresowych z działalności NFZ) dot. liczby chorych, objętych właściwym dla WZW typu C programem lekowym, przypisanych do oddziałów chorób zakaźnych dla dzieci. Powyższe dane dotyczą następujących przedziałów czasowych: 1997-2013 r. (dane PZH) oraz 2011 (IV kwartał) – 2013 r. (dane NFZ) i na ich podstawie dokonano ekstrapolacji liczebności populacji docelowej odpowiednio w wariacie maksymalnym oraz minimalnym AWB w kolejnych okresach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast liczebność przyjętą w wariacie najbardziej prawdopodobnym oszacowano jako średnią z ww. oszacowań skrajnych. Ponadto w oszacowaniach populacji, w której Pegasys będzie stosowany w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez MZ, przyjęto założenie o oparciu oszacowań wielkości udziałów w rynku dla wnioskowanego leku i przyjętego komparatora o dane zawarte w komunikacie DGL, dotyczące refundacji rybawiryny (odpowiednio preparatu Copegus i Rebetol) od momentu rozpoczęcia refundacji leku Copegus (szczegóły *rozd. 2.5.4.1. AWB wnioskodawcy*; komentarz Agencji przedstawiono w kolejnym rozdziale pod tabelą).

Liczebność pozostałych populacji zgodnych z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań oszacowano na podstawie: danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) – liczebność ludności w Polsce, oraz PZH – nowozdiagnozowani chorzy na WZW-C (oszacowanie odsetka jaki stanowią chorzy dorośli), opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wykonawcę przedłożonych raportów HTA, oraz różnorodnych danych epidemiologicznych zaczerpniętych z dostępnej literatury (częstość występowania przeciwciał anti-HCV oraz obecność RNA HCV, częstość spontanicznego usunięcia zakażenia czy przejścia nowego zakażenia w postać przewlekłą⁵ oraz częstości wystąpienia dekompensacji wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego). W oszacowaniu populacji pacjentów poniżej 18 r.ż., którzy potencjalnie mogą być leczeni wnioskowanym produktem leczniczym, przyjęto także założenie, iż wszyscy nowozdiagnozowani chorzy w tej grupie wiekowej są poddawani leczeniu.

⁵ **Komentarz analityka AOTMiT:** Wykonawcy przedłożonej AWB przyjęli za odsetkiem wskazanym w Raporcie Instytutu Ochrony Zdrowia, iż „u 15-50% chorych dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez organizm zakażonego”. Należy jednakże tutaj zauważyć, iż wskazany w powyższym raporcie odsetek dotyczył postaci ostrej WZW-C nie zaś postaci przewlekłej. Powyższe stwierdzono m.in. na podstawie treści *Interny Szczeklika* (wyd. z 2012 r.), w której analogiczny przedział odsetków wskazano dla eliminacji HCV głównie w objawowym przebiegu ostrej postaci WZW typu C. Podobny odsetek został również wskazany w najnowszych Rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV dla częstości ostrej postaci zakażeń, które uległy spontanicznemu usunięciu. Mając na uwadze powyższe oraz informacje przedstawione na Rycinie 2 w Raporcie Instytutu Ochrony Zdrowia [IOZ 2012], należy uznać za niewłaściwe postępowanie, zaprezentowane w przedłożonej AWB. W analizie tej bowiem w oszacowaniu wielkości populacji, obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, obok uwzględnienia powyższego odsetka spontanicznych eliminacji, dodatkowo zredukowano liczebność chorych przy zastosowaniu odsetka zakażeń, które przechodzą w postać przewlekłą. Tym czasem zgodnie z ww. ryciną widocznym jest fakt, iż chorzy, u których nie doszło do spontanicznej eliminacji HCV, są tożsami z chorymi z przewlekłą postacią WZW-C. Dlatego też oszacowana w ramach AWB liczba chorych z aktywną przewlekłą infekcją HCV jest niedoszacowana. Należy tu pokreślić, iż liczba ta jest ponad dwukrotnie mniejsza niżeli liczba chorych z aktywną przewlekłą infekcją HCV, potencjalnie podlegająca leczeniu, podaną w Raporcie IOZ (ok. 106 vs 230 tys. osób). Ponadto warto tu zauważyć, iż zgodnie z najnowszym wydaniem *Interny Szczeklika* (z 2014 r.) samoistna eliminacja HCV u chorych zakażonych przewlekłe występuje bardzo rzadko (ok. 0,02%).

Perspektywa

Ze względu na fakt, iż wnioskuję się o finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach PL: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, jej sposób refundacji nie wiąże się z współpłaceniem świadczeniobiorcy. Dlatego też, analiza wpływu na budżet przeprowadzona została jedynie z perspektywy płatnika publicznego i jej wyniki są tożsame z wynikami AWB z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont, obejmujący okres od września 2015 r. do sierpnia 2017 r., przy założeniu stabilizacji rynku w 2017 r. Należy zwrócić uwagę iż w zamieszczonych w analizie Wnioskodawcy tabelach nr. 10 i 11 (s. 24-25 AWB) oraz w arkuszu „Populacja” załączonego do AWB modelu, przedstawiono odmienny horyzont czasowy obejmujący okres odpowiednio: *październik-grudzień* dla 2015 r. oraz *styczeń-wrzesień* dla 2017 r. Na podstawie danych zawartych w arkuszu „Parametry BIA”, przedłożonego modelu AWB, oraz z uwagi na fakt, iż obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków publikowane są co 2 miesiące, rzeczywisty horyzont analizy obejmuje okres od września 2015 r. do sierpnia 2017 r. a zidentyfikowane rozbieżności uznano za pomyłkę edytorską.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy porównywano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, obrazuje obecną sytuację, w której we wnioskowanej populacji, w ramach Programu Lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” finansowany jest pegylovany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną (terapia wybrana jako komparator w niniejszej AWB) oraz rekombinowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną (który nie jest komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej – właściwy komentarz AOTMiT znajduje się w rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA);
- scenariusz nowy, w którym we wnioskowanej populacji, w ramach wnioskowanego PL finansowany będzie również pegylovany interferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną (przy ograniczeniu wnioskowanej populacji, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, do dzieci od 5 r.ż.⁶).

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, które różniły się między sobą metodyką wyznaczania liczebności populacji docelowej.

W wariacie minimalnym populację docelową oszacowano na podstawie liczby chorych przypisanych do oddziałów chorób zakaźnych dla dzieci, leczonych w ramach Programu Lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, określonych na podstawie sprawozdań okresowych z działalności NFZ za okres: IV kwartał 2011-2013 r., ekstrapolując je na przyjęty horyzont czasowy analizy.

W wariacie maksymalnym wielkość populacji docelowej określono na podstawie liczby wszystkich nowo zdiagnozowanych osób w wieku 5-17 lat w latach 2015-2017. Oszacowania tejże populacji dokonano na podstawie danych z rejestru Państwowego Zakładu Higieny, działającego przy Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego, obejmującego lata 1997 – 2013, przy założeniu że ze względu na kwalifikację chorego w wieku blisko 18 lat, pozostaje on w przedmiotowym programie jedynie przez 48 tyg.

W wariacie prawdopodobnym za populację docelową przyjęto średnią arytmetyczną wariantów skrajnych.

Dynamikę przejmowania udziałów w rynku przez wnioskowaną technologię medyczną w przypadku realizacji scenariusza nowego oszacowano na podstawie danych refundacyjnych dla rybawiryny (preparaty Copegus i Rebetol). Copegus jest stosowany, zgodnie z jego ChPL, wyłącznie w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (w tym pegylovany – lek Pegasys), natomiast Rebetol wyłącznie w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (również pegylovany – lek PegIntron). W I roku refundacji przyjęto taki sam udział w rynku preparatu Pegasys jaki osiągnął Copegus w I roku finansowania go ze środków publicznych (maj 2013 r. – kwiecień 2014 r.). Analogicznie postąpiono dla II roku refundacji technologii wnioskowanej (maj 2014 – kwiecień 2015). Należy tu zwrócić uwagę, iż w modelu wnioskodawcy rzeczywiste dane refundacyjne, dotyczące preparatów rybawiryny, pochodziły z okresu maj 2013 – październik 2014. Dane dla okresu listopad 2014 – kwiecień 2015, oszacowano natomiast na podstawie estymacji za pomocą trendu liniowego rzeczywistych danych refundacyjnych. Dla scenariusza istniejącego założono natomiast 100% udział w rynku komparatora (preparat PegIntron).

Koszty

⁶Komentarz analityków Agencji: Zgodnie z obowiązującym PL, stanowiącym załącznik B.2. do aktualnego obwieszczenia MZ, zarówno PEG IFN alfa-2b oraz rekombinowany IFN alfa-2b mogą być stosowane u dzieci od 3 r.ż.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie różniące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w I linii leczenia WZW-C (PEG IFN alfa w skojarzeniu z RBV);
- koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia I linii – Uwzględniono w tej kategorii koszty procedur realizowanych w trakcie monitorowania pacjentów, u których nie uzyskano SVR, pod kątem poziomu wirerii HCV RNA. Rodzaj przeprowadzanych procedur ustalono na podstawie wytycznych praktyki klinicznej *NASPGHAN 2012*. W ramach przedmiotowej kategorii kosztowej uwzględniono koszt: oznaczenia poziomu ALT w surowicy krwi, poziomu bilirubiny oraz stężenia albuminy, jak również oznaczenia HCV RNA, morfologii krwi oraz badania czasu protrombinowego.

Pozostałe rozpatrywane kategorie kosztowe, rozpatrywane w ramach AE wnioskodawcy, w AWB uznano za nieróżniące (szczegóły tabl. 12 AWB wnioskodawcy). W trakcie obliczania kosztów leków, stosowanych w leczeniu populacji pediatrycznej, konieczne było wyznaczenie ich dokładnych dawek. Zgodnie z właściwymi ChPL dawkowanie zależy od: powierzchni ciała (pegylowane interferony alfa 2a i 2b), czy też masy ciała pacjentów (rybawiryne). W celu precyzyjnego dopasowania dawkowania dla dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, pacjentów podzielono na 3 podgrupy wiekowe: 5 – 9 lat, 10 – 14 lat oraz 15 – 17 lat.

Dla każdej z powyższych subpopulacji, na podstawie danych literaturowych, określono średnią wagę oraz powierzchnię ciała. Następnie na ich podstawie oraz dawkowania z ChPL obliczono uśrednione dawki dla każdego ze wskazanych przedziałów wiekowych.

Komentarz analityków Agencji:

W ostatecznie przedłożonych analizach (AWB oraz AE), w oszacowaniach uśrednionej masy ciała dzieci uwzględniono dane z badania *Odgen 2004*, dotyczące zarówno masy ciała chłopców jak i dziewcząt, mieszkających w USA. Oszacowania wykonano przy założeniu rozkładu równego udziału chłopców i dziewcząt wśród chorych na WZW-C. Należy zauważyć, iż brak danych dotyczących populacji dzieci z Polski jest ograniczeniem tegoż oszacowania. Jednakże mając na uwadze fakt, iż brak jest analogicznych danych dla populacji Polskiej oraz oszacowana średnia masa ciała została wykorzystana do określenia dawki zarówno dla wnioskowanego leku jak i komparatora nie jest to znaczące ograniczenie.

Oszacowane przez wnioskodawcę dawki dla poszczególnych substancji czynnych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Dawka dzienna poszczególnych leków, uwzględnione w analizie AWB Wnioskodawcy [mg]

Wiek (lata) \ Lek	Pegasys (PEG IFN alfa-2a)	Copegus (RBV)	PegIntron (PEG IFN alfa-2b)	Rebetol (RBV)*
5 - 9	0,013	400,00	0,008	415,35
10 - 14	0,019	800,00	0,013	762,00
15 - 17	0,026	1 000,00	0,016	1 010,25

* **Komentarz analityków Agencji:** Przyjęte w przedłożonej AWB dawkowanie leku Rebetol jest niemożliwe do zastosowania w praktyce, ze względu na fakt, iż lek ten jest refundowany jedynie w postaci kapsułek twardych, zawierających 200 mg RBV. W związku z powyższym oraz faktem, że taka postać farmaceutyczna uniemożliwia podział dawki, w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto dawkowanie leku Rebetol, odzwierciedlające podanie całych kapsułek. Dawki te przedstawiono w kolejnym rozdziale pod tabelą.

W celu oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika po niepowodzeniu leczenia I linii, jako wyznacznik skuteczności leczenia, przyjęto wartość parametru SVR, uzyskaną w populacji pacjentów chorych na WZW C o genotypie 1b, odpowiednio: 83% (5/6) dla leczonych PEG IFN alfa-2a i 36% (5/14) dla leczonych PEG IFN alfa-2b (oba w skojarzeniu z RBV). Uwzględnienie skuteczności jedynie dla wybranego genotypu WZW C nie odzwierciedla w pełni całości wnioskowanej populacji docelowej (niezależnej od genotypu wirusa). W ramach analizy wrażliwości, w przedłożonej AWB przeprowadzono obliczenia uwzględniające wartość parametru SVR uzyskaną w łącznej populacji, bez rozróżnienia na genotypy HCV – odpowiednio 90% (9/10) dla pacjentów leczonych PEG IFN alfa-2a + RBV i 55% (11/20) dla pacjentów leczonych PEG IFN alfa-2b + RBV. Należy tu podkreślić, iż oszacowania wnioskodawcy nie uwzględniały różnego czasu prowadzenia terapii dla poszczególnych genotypów HCV, dlatego też w ramach AWA zdecydowano się przeprowadzić oszacowania własne z uwzględnieniem różnego czasu prowadzenia terapii PEG IFN alfa w zależności od genotypu HCV.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wszystkie zidentyfikowane przez wnioskodawcę ograniczenia analizy zostały opisane w *Rozdziale 6* przedłożonej AWB. Odnosiły się one do następujących zagadnień: wykorzystanie przy szacowaniu odsetka chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną jedynie wyników dla genotypu 1b WZW C, sposobu szacowania maksymalnej i minimalnej wielkości populacji docelowej na podstawie biuletynów rocznych PZH oraz danych NFZ z realizacji PL „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.”, sposobu

określenia dynamiki przejmowania rynku przez preparat Pegasys w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej oraz metody obliczania dawek leków dla wnioskowanej populacji.

Ograniczenia według Agencji

- Oszacowania liczebności populacji docelowej w 2015 r. (w którym to datę rozpoczęcia refundacji wnioskowanego leku założono na wrzesień 2015 r., a więc obejmował jedynie 4 miesiące tego roku) dokonano na podstawie danych estymowanych dla całego roku. Skutkuje to uwzględnieniem dla pierwszych 4 mies. horyzontu czasowego wyższej liczby pacjentów, bez uwzględnienia faktu, iż pierwszy rok przyjętego horyzontu czasowego przypada na przełom 2015 i 2016 r. Analogiczna sytuacja ma miejsce dla roku 2017 r., który to obejmuje 8 mies. z II roku przyjętego horyzontu czasowego. Ponadto dla roku 2016 r., który w rzeczywistości obejmuje zarówno część pierwszego jak i drugiego roku horyzontu czasowego AWB, przyjęto również liczebność populacji docelowej, określoną na podstawie estymacji wykonanej dla całego roku. Powyższe założenia mogą potencjalnie powodować przeszacowanie wielkości populacji docelowej;
- Oszacowanie średniej powierzchni ciała pacjentów dla poszczególnych grup wiekowych, która została wykorzystana w celu określenia średniej dawki dla PEG IFN alfa oraz RBV, wykonane w oparciu o dane z badania *Odgen 2004*, dotyczące masy ciała, dzieci mieszkających w USA, zaś średni wzrost oszacowano w oparciu o dane WHO.
- Oszacowanie dawki RBV podawanej w skojarzeniu z komparatorem nie uwzględniono faktu, iż lek Rebetol jest refundowany w Polsce jedynie w postaci kapsułek twardych, zawierających 200 mg RBV. Powyższa postać farmaceutyczna uniemożliwia dzielenie zawartej w kapsułkach dawki oraz dokładne odmierzenie jej zgodnie z przyjętym w przedłożonym modelu dawkowaniem tego produktu leczniczego (15 mg/kg mc.) Należy tu zauważyć, iż analogiczne podejście nie było zastosowane dla RBV stosowanej łącznie z wnioskowanym lekiem, dla którego przyjęto dawkowanie oparte na przyjmowaniu całych tabletek. Zdaniem Agencji ze względu na fakt, iż w *ChPL Rebetol* podano dawkowanie dla populacji pediatrycznej w zaokrągleniu do liczby kapsułek w zależności od masy ciała, powyższe podejście wnioskodawcy spowodowało zawyżenie zużycia liczby mg RBV stosowanej w skojarzeniu z komparatorem, a tym samym zawyżenie kosztów terapii komparatorem.
- Oszacowanie maksymalnego wariantu populacji docelowej, dokonane na podstawie informacji publikowanych w biuletynach rocznych PZH: „*Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce*” z lat 1997-2013, obarczone jest kilkoma ograniczeniami. Dla lat 2009-2013 wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na WZW-C wg. definicji z 2009 r., natomiast wszystkie pozostałe uwzględnione w modelu wartości (liczba chorych w poszczególnych grupach wiekowych, liczba chorych jednocześnie na WZW B+C) zamieszczone w biuletynie PZH, były raportowane zgodnie z definicją z 2005 r. Zdaniem analityków AOTMiT dla zachowania jak najwyższej wiarygodności oszacowania konieczne jest uwzględnienie możliwie najbardziej jednorodnych danych, zwłaszcza iż w materiałach PZH z lat 2009-2013 raportowano liczbę nowych zachorowań na WZW-C wg. definicji z 2005 r. Ponadto dla 2013 r. do modelu AWB nie wprowadzono rzeczywistej liczby nowo zarażonych pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych (zamieszczonej w publikacji PZH), lecz podano wartości wynikające z wykonanej estymacji. Dodatkowo w biuletynie PZH nie jest publikowana liczba nowych zachorowań na WZW C dla grupy wiekowej 15–17 lat, lecz dla 15-19 lat. Zamieszczone w modelu wartości dla populacji w wieku 15-17 lat są obliczane na podstawie danych opublikowanych dla szerszej populacji (15-19 lat), przy czym tych oszacowaniach założono jednorodny rozkład zachorowań w tej grupie wiekowej. Jednakże należy zauważyć, iż informacji o powyższym sposobie postępowania nie zamieszczono w AWB Wnioskodawcy. Wspomniane wyżej ograniczenia wpływają negatywnie na wiarygodność przeprowadzonego przez Wnioskodawcę oszacowania populacji maksymalnej, a w związku z tym również na liczebność populacji docelowej w podstawowym wariantcie AWB Wnioskodawcy. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono samodzielne oszacowanie populacji na podstawie danych PZH z wprowadzaniem korekty wymienionych powyżej zastrzeżeń (wykorzystania danych podanych wyłącznie wg definicji z 2005 r. oraz bezpośrednie wykorzystanie danych dla poszczególnych grup wiekowych w roku 2013 r. oraz łącznych dla 2014 r.)

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK?	Szczegółowy komentarz zamieszczono pod niniejszą tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	W związku z małą ilością technologii alternatywnych (1 preparat: PegIntron) można założyć, iż w okresie 2 lat nastąpi stabilizacja analizowanego rynku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Dynamikę przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię medyczną utożsamiono ze zmianami jakie zaszły po wprowadzeniu do refundacji preparatu Copegus (RBV do stosowania wyłącznie z PEG IFN alfa-2a). W związku z szerszą populacją docelową drugiego z leków zawierających RBV (Rebetol) niżeli preparatu Copegus oraz różnicą w liczebności tych populacji, analitycy AOTMiT uważają, iż prognozowanie dynamiki zmian w rynku dla wnioskowanej technologii na podstawie powyższych danych jest obciążone niepewnością. Szczegółowy komentarz przedstawiono pod niniejszą tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Na podstawie analizy udostępnionych przez NFZ danych dotyczących wiekości sprzedaży preparatów PEG-INF i RBV we wnioskowanym wskazaniu, odnaleziono rozbieżności z informacjami zawartymi w modelu AWB
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany pacjentom bezpłatnie, finansowany w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: „1074.1 Peginterferonum alfa-2a”, w ramach której lek Pegasys jest obecnie refundowany w leczeniu populacji dorosłych chorych na WZW C.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Błędne przyjęcie dawkowania RBV, stosowanej w skojarzeniu z IFN alfa-2b (Rebetol). Szczegółowy komentarz znajduje się pod niniejszą tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	W ramach danych PZH uwzględnionych w oszacowaniu populacji docelowej, wykorzystano liczebności chorych na WZW-C określone na podstawie dwóch różnych definicji. [szczegółowy komentarz znajduje się w poprzednim rozdziale w punkcie <i>Ograniczenia według Agencji</i>]

Komentarz Analityków Agencji, dotyczący oszacowania populacji oraz udziałów

W celu określenia udziałów w rynku (dla populacji pediatrycznej) jakie przejmie Pegasys, w chwili wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskodawca wykorzystał, oszacowane na podstawie komunikatów DGL,

udziały w rynku dla leku Copegus dla pierwszych dwóch lat od momentu rozpoczęcia jego refundacji w ramach przedmiotowego PL⁷. Powyższe utożsamienie udziałów obydwu leków, uzasadniono faktem, iż zgodnie z *ChPL Pegasys* we wnioskowanej populacji wnioskowany lek może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z RBV (zgodnie z *ChPL Copegus*, tylko ten preparat RBV może być stosowany razem z PEG IFN alfa-2a). Udziały te określono na podstawie danych NFZ, dotyczących liczby zrefundowanych opakowań (wykorzystane dane przedstawiono w załączniku 8.1. do AWB wnioskodawcy). W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w przedłożonej AWB udziały w rynku leków Copegus i Rebetol w I i II roku refundacji leku Copegus oraz udziały w rynku oszacowane na podstawie danych NFZ, przekazanych do Agencji w czasie prac nad niniejszą AWA pismem znak: DGL.4502.136.2015.W.17528.WOK (dotyczyły one liczby pacjentów, którzy stosowali jeden z ww. leków w ramach przedmiotowego PL).

Tabela 41 Porównanie udziałów w rynku, przyjętych przez Wnioskodawcę oraz oszacowanych na podstawie danych przekazanych Agencji przez NFZ

Udziały w rynku leków w poszczególnych okresach [%]	I rok (wrzesień 2015 – sierpień 2016 r.)				II rok (wrzesień 2016 – sierpień 2017 r.)	
	wrzesień – grudzień 2015 r.		styczeń – grudzień 2016 r.		styczeń – sierpień 2017 r.	
	Pegasys (Copegus)	PegIntron (Rebetol)	Pegasys	PegIntron	Pegasys (Copegus)	PegIntron (Rebetol)
Wnioskodawca	42,71	57,29	52,93	47,07	73,37	26,63
Agencja - NFZ	42,78	57,22	52,46	47,54	60,75	39,25

Analizując powyższe dane widocznym jest fakt, iż przyjęte dla I roku udziały są niemal tożsame z tymi przyjętymi w przedłożonej AWB. Natomiast różnica w wartości udziałów widoczna dla II roku wynika z faktu, iż w ramach weryfikowanego modelu dla okresu od listopada 2014 r. przeprowadzono modelowanie liczby zrefundowanych DDD (na podstawie przyjętej regresji liniowej – $R^2=0,77$). Ze względu na fakt, iż przyjęte w przedłożonej AWB udziały dla II roku refundacji są wyższe niżeli te oszacowane na podstawie danych NFZ, analitycy Agencji uznali ich przyjęcie za konserwatywne. Innym ograniczeniem przyjętego sposobu oszacowywania przejęcia udziałów w rynku przez wnioskowany lek po jego objęciu refundacją, jest fakt, iż oba preparaty RBV nie były finansowane w jednakowej populacji (Rebetol był w chwili rozpoczęcia refundacji leku Copegus, finansowany ze środków publicznych również w populacji pediatrycznej), a dane z komunikatu DGL nie pozwalają na różnicowanie tych populacji. Uzyskane w powyższy sposób (dla łącznej populacji) udziały w rynku zostały zaś przeniesione na populację pediatryczną.

Ponadto w przedłożonej AWB na podstawie wykonanych oszacowań uznano, iż populację docelową stanowi w latach 2014 – 2017 odpowiednio: 43, 40, 38 i 36 chorych (w wariancie prawdopodobnym). Poniżej przedstawiono nadesłane dane NFZ oraz dane otrzymane od ekspertów, którzy przesłali swoje opinie do Agencji w czasie prac nad niniejszą AWA.

Tabela 42 Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów poniżej 18 r.ż., leczonych PEG IFN alfa-2a w ramach przedmiotowego PL

Rodzaj terapii	2012	2013	2014	I kwartał 2015
Monoterapia*	35	41	25	12
Terapia 2-lekowa: IFN alfa + RBV	17	14	10	3
Suma	52	55	35	15

* zgodnie z danymi przekazanymi Agencji przez NFZ w populacji pediatrycznej jest stosowany również PEG IFN alfa-2b w monoterapii, co jest niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zawartym w *ChPL PegIntron*. Ponadto w danych tych podano, iż nie stwierdzono chorych do 18 r.ż., u których stosowano by rekombinowany IFN alfa-2b, co potwierdza poprawność doboru komparatora w przedłożonych analizach HTA.

Tabela 43. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów na prośbę Agencji

Ekspert	Dane epidemiologiczne					
	Grupa	2009	2010	2011	2012	2013
[REDAKTOWANE]	0-19 lat	114	93	80	74	45
	15-19 lat	95	85	55	58	32

⁷ **Komentarz analityków Agencji:** Dla pierwszych 4 mies. I roku horyzontu czasowego, przyjętego w weryfikowanej AWB założono, iż udziały w rynku leku Pegasys w populacji docelowej będą tożsame z udziałami w rynku, jakie osiągnął Copegus w okresie od maja 2013 r. do kwietnia 2014 r., natomiast udziały w rynku leku Copegus oszacowane dla II-ego roku jego refundacji (od maja 2014 r. do kwietnia 2015 r.) zostały przyjęte jako udziały w rynku, które przejmie Pegasys od PegIntronu w 2017 r. – czyli w czasie ostatnich 8 mies. przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast udziały w rynku, które przejmie Pegasys w 2016 r. zostały oszacowane na podstawie przejęcia w 2015 i 2017 r. z uwzględnieniem liczby miesięcy z I i II roku przyjętego horyzontu przypadających w 2016 r. (8 mies. z I roku horyzontu i 4 mies. z II roku horyzontu).

Ekspert	Dane epidemiologiczne					
[REDAKTOWANE]	Odsetek chorych 15-19 lat [oszacowany przez analityków Agencji]	83,33%	91,40%	68,75%	78,38%	71,11%
[Źródło: Ekspert przytoczył dane PZH dot. liczby rejestrowanych zakażeń HCV u dzieci] Wydaje się, że rocznie do leczenia kwalifikowanych będzie ok. 50 pacjentów.						
[REDAKTOWANE]	„(...) 50 nowych przypadków w ciągu roku (oszacowania własne). 80 osób, u których technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją (oszacowania własne)”					

Należy tu zauważyć, iż zarówno w przypadku danych przekazanych przez NFZ jak i wskazanych przez ekspertów zauważalna jest redukcja liczebności populacji docelowej, co zostało odzwierciedlone także w oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykonanej przez Wnioskodawcę. Ponadto również w danych oszacowanych przez Analityków Agencji (na podstawie danych PZH) zauważalne jest obniżenie liczebności populacji chorych ze stwierdzonym zakażeniem WZW typu C. Wyniki tych oszacowań przedstawiono w rozdziale 5.3.2.

Błędne przyjęcie dawkowania RBV, stosowanej w skojarzeniu z IFN alfa-2b (Rebetol)

Oszacowanie dawki RBV, podawanej w skojarzeniu z komparatorem (produkt leczniczy Rebetol) nie uwzględniało faktu, iż jedyną refundowaną postacią farmaceutyczną tego leku są kapsułki twarde, zawierających 200 mg RBV. Powyższa postać farmaceutyczna uniemożliwia dzielenie zawartej w kapsułkach dawki oraz odmierzenie dawki tak dokładne jak to zostało uwzględnione w przedłożonym modelu (zgodnie z dawką oszacowywaną wprost z masy ciała dziecka: 15 mg/kg mc.) Należy tu zauważyć, iż w samym ChPL Rebetol dla populacji pediatrycznej podano dawkowanie w zaokrągleniu do liczby kapsułek w zależności od masy ciała. Ponadto w ChPL dla tego leku znajduje się zapis świadczący o tym, iż dzieci z masą ciała poniżej 47 kg nie powinny otrzymywać leku Rebetol w postaci kapsułek, tylko w postaci roztworu doustnego, przy czym nie jest on refundowany w Polsce w ramach przedmiotowego PL. Powyższe spowodowało, iż w przedłożonej AWB zawyżono zużycie RBV, stosowanej w skojarzeniu z komparatorem, a tym samym zawyżeniu uległ koszt terapii komparatorem. Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia, w ramach obliczeń własnych Agencji, przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem zużycia całych kapsułek leku Rebetol. Spowodowało to, iż dawki RBV stosowanej w terapii skojarzonej z komparatorem były tożsame z tymi przyjmowanymi w przypadku terapii wnioskowanym lekiem.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej według wnioskodawcy.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	ok. 90 tys. osób (szczegóły tabl. 8 AWB wnioskodawcy)			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant prawdopodobny: 43 w 2014 r. do 36 w 2017 r. (szczegóły tabl. 9 AWB wnioskodawcy)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	98 (dorośli chorzy na WZW-C – rok 2014)*			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0 – populacja 5-17 lat, 98 – populacja od 18 r.ż.			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Wariant	IX-XII 2015	2016	I-VIII 2017
	Minimalny	7	7	8
	Prawdopodobny	17	20	26
	Maksymalny	27	33	44

* **Uwaga analityków AOTMiT:** Wielkość populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano w oparciu o dane DGL dot. refundacji rybawiryny (produkt leczniczy Copegus). Należy zauważyć, iż dane te odnoszą się do dorosłych chorych aktualnie leczonych lekiem Pegasys w ramach PL leczenia WZW-C i uwzględniają jedynie chorych, u których wnioskowany lek stosowany był w skojarzeniu z RBV. Powyższe założenie nie uwzględnia dorosłych chorych, u których Pegasys byłby stosowany w monoterapii (co umożliwiają zapisy przedmiotowego PL m.in w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania lub nadwrażliwości na RBV, oraz znajduje potwierdzenie w danych, przekazanych do Agencji, przez centralę NFZ⁸). Mając na powyższe widocznym jest, iż

⁸ Zgodnie z danymi przekazanych do Agencji przez centralę NFZ w ramach wnioskowanego PL u dorosłych chorych w 2014 r. monoterapię PEG IFN alfa stosowało 3 488 pacjentów, terapia dwulekowa (IFN alfa + RBV) była stosowana u 1 606 pacjentów, zaś terapię trójlekową stosowało 1 278 pacjentów.

wskazana liczebność populacji stosującej wnioskowany lek jest niedoszacowana. Zostało to wskazane w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi Wnioskodawca podał, iż *technologią wnioskowaną jest pegylowany interferon alfa-2a stosowany w skojarzeniu z rybawiryną, nie zaś pegylowany interferon alfa-2a w monoterapii* (w jakim to schemacie wnioskowany lek jest stosowany w ramach PL leczenie WZW B) i obie te substancje należy traktować łącznie. Mając na uwadze powyższe informacje oraz fakt, iż Pegasys może być stosowany u dorosłych pacjentów z WZW C w monoterapii w przypadkach wskazanych w przedmiotowym PL, uznano, iż podana w przedłożonej AWB liczba pacjentów aktualnie stosujących Pegasys jest zaniżona.

W wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Pegasys w populacji pediatrycznej, całkowite wydatki ponoszone przez NFZ w analizowanym horyzoncie czasowym ukształtowały się na poziomie ok.: 134 tys. zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., 1,7 mln zł w 2016 r. i 1,4 mln zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r. Powyższe nakłady finansowe NFZ są spowodowane refundacją leków stosowanych obecnie w populacji pediatrycznej (PEG IFN alfa-2b + RBV).

W scenariuszu nowym przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę RSS całkowite wydatki płatnika publicznego w horyzoncie czasowym analizy obniżą się do poziomu odpowiednio: 120 tys. zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., 1,5 mln zł w 2016 r. i 1,2 mln zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r. w wariantcie podstawowym. Jedynie w 2015 r. koszt finansowania ze środków publicznych wnioskowanego leku (bez kosztu RBV) będzie niższy niżeli komparator, natomiast w 2016 i 2017 r. w wyniku przejęcia udziałów w rynku komparatora nastąpi zwiększenie kosztów refundacji leku Pegasys i koszt jego refundacji będzie wyższy niżeli koszt refundacji leku PegIntron, którego wartość refundacji ulegnie proporcjonalnemu obniżeniu. Koszt finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii (bez kosztu RBV) w tym wariantcie wyniesie odpowiednio [redacted] zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., [redacted] zł w 2016 r. i [redacted] zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r. Koszt komparatora (bez kosztu RBV) wyniesie natomiast odpowiednio: 45 tys. zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., 505 tys. zł w 2016 r. i 316 tys. zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r.

Nie uwzględnienie w scenariuszu nowym proponowanego RSS spowodowało wzrost wydatków płatnika publicznego (względem wariantu z uwzględnieniem RSS) do łącznych kosztów równych: 143 tys. zł w 2015 r., 1,8 mln zł w 2016 r. oraz 1,5 mln zł w 2017 r. Wzrost ten był spowodowany przede wszystkim kosztem refundacji RBV podawanej w skojarzeniu z wnioskowanym lekiem (wynoszącym w 2016 r. – [redacted] zł) oraz oczywistym wzrostem kosztu refundacji leku Pegasys (do maksymalnie [redacted] zł w 2016 r.)

Podsumowując analiza kosztów inkrementalnych pokazała, że dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, oszczędności płatnika publicznego wyniosą: 14 tys. zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., 211 tys. zł w 2016 r. i 204 tys. zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r. Natomiast przy nieuwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka stwierdzono wzrost wydatków płatnika publicznego do poziomu: 8 tys. zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 r., 119 tys. zł w 2016 r. i 117 tys. zł w okresie styczeń-sierpień 2017 r.

Testowanie wariantów skrajnych AWB nie zmieniło wnioskowania względem wariantu podstawowego i objęcie refundacją leku Pegasys podawanego w skojarzeniu z RBV wiązało się, w przypadku wariantu z RSS, z uzyskaniem oszczędności rzędu maksymalnie 342 tys. zł a minimalnie 77 tys. zł (w 2016 r.) Natomiast nie uwzględnienie proponowanego RSS skutkowało wzrostem wydatków o maksymalnie 198 tys. zł, a minimalnie o 45 tys. zł (w 2016 r.)

Ponadto również wyniki przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania na podstawie wyników AWB w wariantcie podstawowym. W analizie tej testowano wpływ przyjęcia innego trendu w ramach estymacji wielkości populacji oraz udziałów w rynku leku Pegasys, jak również odsetków pacjentów, którzy uzyskali SVR w badaniu *Rosen 2013* określonych dla łącznej populacji (bez podziału na genotypy HCV). Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w *rozd. 3 AWB Wnioskodawcy*.

Szczegółowe wyniki AWB Wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli (dla wszystkich analizowanych scenariuszy oraz wariantów – podstawowym i skrajnych). W celu poprawy przejrzystości prezentowanych wyników AWB przedstawione w poniższej tabeli koszty zostały zaokrąglone do tys. zł, przy czym należy pamiętać, iż obliczenia były wykonywane na danych niezaokrąglonych.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Kategoria kosztów	Koszty [tys. zł]														
		Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy						Koszty/oszczędności inkrementalne					
		2015 r.*	2016 r.	2017 r.*	z RSS			bez RSS			z RSS			bez RSS		
					2015 r.*	2016 r.	2017 r.*	2015 r.*	2016 r.	2017 r.*	2015 r.*	2016 r.	2017 r.*	2015 r.*	2016 r.	2017 r.*
Najbardziej prawdopodobny	Pegasys	0,00	0,00	0,00												
	PegIntron	78,27	1 000,05	795,42	44,84	505,49	315,61	44,84	505,49	315,61	-33,43	-494,56	-479,82	-33,43	-494,56	-479,82
	Copegus (RBV)	0,00	0,00	0,00												
	Rebetol (RBV)	48,04	616,23	488,99	27,52	310,54	194,02	27,52	310,54	194,02	-20,52	-305,69	-294,97	-20,52	-305,69	-294,97
	Leczenie po niepowodzeniu terapii [^]	0,00	0,00	2,78	0,00	0,00	1,87	0,00	0,00	1,87	0,00	0,00	-0,90	0,00	0,00	-0,90
	Całkowite różniące koszty	134,37	1 731,16	1 410,79	120,21	1 519,78	1 206,70	142,55	1 850,50	1 527,69	-14,17	-211,38	-204,09	8,17	119,34	116,91
Minimalny	Pegasys	0,00	0,00	0,00												
	PegIntron	31,73	370,33	265,83	18,18	188,41	107,35	18,18	188,41	107,35	-13,55	-181,92	-158,49	-13,55	-181,92	-158,49
	Copegus (RBV)	0,00	0,00	0,00												
	Rebetol (RBV)	19,47	227,51	163,42	11,16	115,75	65,99	11,16	115,75	65,99	-8,32	-111,76	-97,43	-8,32	-111,76	-97,43
	Leczenie po niepowodzeniu terapii	0,00	0,00	1,09	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	0,74	0,00	0,00	-0,35	0,00	0,00	-0,35
	Całkowite różniące koszty	54,47	640,77	472,94	48,73	563,70	405,47	57,78	685,35	511,50	-5,74	-77,07	-67,47	3,31	44,58	38,56
Maksymalny	Pegasys	0,00	0,00	0,00												
	PegIntron	124,81	1 629,78	1 325,01	71,50	822,58	523,86	71,50	822,58	523,86	-53,30	-807,20	-801,15	-53,30	-807,20	-801,15
	Copegus (RBV)	0,00	0,00	0,00												
	Rebetol (RBV)	77,12	1 001,23	814,56	43,89	505,34	322,05	43,89	505,34	322,05	-33,23	-495,89	-492,51	-33,23	-495,89	-492,51
	Leczenie po niepowodzeniu terapii	0,00	0,00	4,46	0,00	0,00	3,01	0,00	0,00	3,01	0,00	0,00	-1,46	0,00	0,00	-1,46
	Całkowite różniące koszty	214,79	2 817,83	2 348,63	191,68	2 475,86	2 007,93	227,31	3 015,65	2 543,89	-23,11	-341,97	-340,71	12,52	197,83	195,25

* rok 2015 dotyczy okresu wrzesień – grudzień, rok 2017 dotyczy okresu styczeń – sierpień;

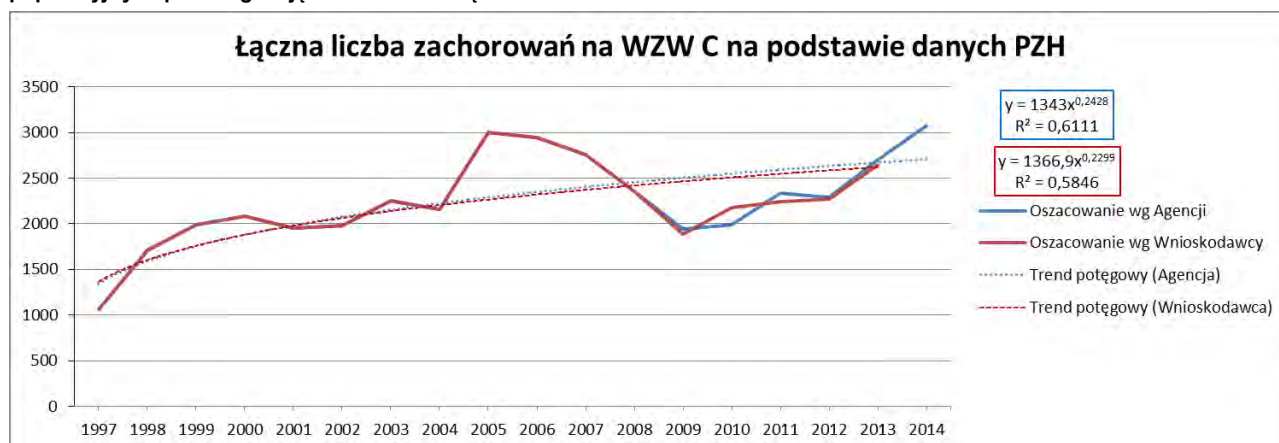
[^] **Komentarz analityka AOTMIT:** Z uwagi na przyjęty w AWB wnioskodawcy czas trwania terapii PEG INF alfa-2a i alfa-2b, wynoszący 48 tyg. leczenia + 24 tyg. okresu obserwacji po zakończeniu terapii oraz przyjętą datę rozpoczęcia refundacji leku Pegasys (na wrzesień 2015 r.), jak również założenie wykonywania badań mających na celu kontrolę stanu chorych, u których nie uzyskano SVR, co 24 tyg. (6 mies.), koszty leczenia po niepowodzeniu terapii pojawiają się dopiero w 2017 r. W wyniku przyjęcia, w ramach przedłożonej AWB, wymienionych powyżej założeń, niepowodzenia leczenia (nieuzyskania SVR) stwierdzone jest dopiero po upływie 1,5 roku (48 tyg. + 24 tyg., czyli od marca 2017 r.), a koszty monitorowania chorego po niepowodzeniu terapii są naliczane jednorazowo – mają one miejsce dopiero w 2017 r. przyjętego horyzontu czasowego.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zidentyfikowane błędne założenia oraz niepewności co do przyjętych założeń analitycy Agencji zdecydowali się w ramach obliczeń własnych na sprawdzenie wpływu zidentyfikowanych niepewności na wyniki przedłożonej AWB. Testowano wpływ wprowadzenia następujących zmian:

- wprowadzenia dawkowania RBV (lek Rebetol), stosowanej razem z komparatorem (PegIntron), uwzględniającego jej postać farmaceutyczną i wynikającą z niej możliwość podawania jedynie wielokrotności 200 mg (zawartość 1 kapsułki twardej) – szczegółowy komentarz znajduje się w rozdziale 5.2. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.*
- przyjęcie w modelu różnego czasu trwania terapii PEG IFN alfa w zależności od genotypu. Podejście to zastosowano, ze względu na wykorzystanie w oszacowaniach Agencji % SVR uzyskanego w badaniu *Rosen 2013* dla pacjentów z poszczególnych grup łącznie (bez podziału na genotypy HCV – 90% dla Pegasys i 55% dla PegIntron) – w opinii Agencji ze względu na małą liczebność grup w tym badaniu oraz fakt, iż zgodnie z wnioskowanym PL populacja docelowa dla leku Pegasys ma być stosowana u chorych pediatrycznych niezależnie od genotypu HCV, takie podejście jest bardziej zasadne. Należy tu podkreślić, iż w przedłożonej AWB te wartości SVR zostały przyjęte w ramach analizy wrażliwości, jednakże w wariancie tym nie uwzględniono różnych czasów prowadzenia terapii PEG IFN dla poszczególnych genotypów – przyjęto założenia analogiczne jak w obliczeniach własnych AE.
- oszacowano rozkład populacji na podstawie Biuletynu Roczno PZH (z uwzględnieniem najnowszych danych dot. liczby zachorowań na WZW C dla 2014 r. oraz z wykorzystaniem wyłącznie danych podanych dla definicji WZW C z 2005 r.) Ograniczeniem wykonanych przez analityków Agencji oszacowań jest fakt, iż dla 2014 r., dla którego zaobserwowano nagły wzrost liczby zachorowań na WZW C, dostępne są jedynie dane wstępne – brak jest danych szczegółowych, które prezentowałyby liczbę zachorowań na WZW C w podziale na poszczególne grupy wiekowe. Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład liczby nowych zachorowań w kolejnych latach wg danych PZH uwzględniony w oszacowaniach wnioskodawcy oraz w oszacowaniach Agencji. Widoczna jest na nim różnica wynikająca z uwzględnienia liczby zachorowań określonych wg różnych definicji WZW C oraz dalszy wzrost liczby zachorowań, obserwowany w 2014 r.

Rysunek 2 Zestawienie łącznej liczby zachorowań w WZW C wg danych PZH, wykorzystanych w oszacowaniach populacyjnych przez Agencję i Wnioskodawcę.



Uwzględnienie żadnego z powyższych aspektów nie wpływało na zmianę wnioskowania z przedłożonej AWB. Objęcie refundacją leku Pegasys we wnioskowanym wskazaniu skutkuje uzyskaniem oszczędności przy uwzględnieniu proponowanego RSS oraz generuje dodatkowe koszty przy jego nieuwzględnieniu w perspektywie płatnika publicznego.

Przeprowadzone oszacowania, wykazały, iż przyjęcie najnowszych danych PZH ze względu na brak danych, dotyczących liczby nowych zachorowań w poszczególnych grupach wiekowych w 2014r., spowodowało zmniejszenie się liczebności populacji docelowej do około 30 chorych w każdym z kolejnych lat horyzontu (33 – 2014 r., 30 w 2016 r. oraz 28 w 2017 r.), a w związku z powyższym wiązało się z obniżeniem łącznych kosztów refundacji określonych zarówno dla wnioskowanego leku jak i komparatora. Ze względu na opisane powyżej ograniczenia tychże oszacowań, oraz obniżenie liczebności populacji docelowej (w związku z którym oszacowania wielkości populacji wnioskodawcy należy uznać za bardziej konserwatywne) w AWA nie

przedstawiono wyników tychże obliczeń. Również uwzględnienie wartości SVR, określonych dla populacji łącznej w badaniu *Rosen 2013* oraz różnych czasów trwania terapii w zależności od genotypu skutkowało obniżeniem całkowitych kosztów różniących, prowadzenia leczenia zarówno lekiem Pegasys jak i PegIntron. Natomiast wprowadzenie dawkowania dla leku Rebetol, uwzględniającego możliwość podawania chorym jedynie całych kapsułek, skutkowało obniżeniem kosztu terapii przyjętym w AWB komparatorem, jednakże zmiana ta nie wpływała na zmianę kierunku wnioskowania. Poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne AWB, oszacowane z uwzględnieniem zmiany w dawkowaniu leku Rebetol oraz długości stosowania terapii PEG IFN zależnej od genotypu, przy założeniu SVR oszacowanym dla populacji łącznej, w wariancie prawdopodobnym w perspektywie płatnika publicznego z i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 46 Zestawienie kosztów i oszczędności inkrementalnych oszacowanych przez analityków Agencji oraz Wnioskodawcę

Oszacowane całkowite koszty różniące	Koszty/oszczędności inkrementalne					
	z RSS			bez RSS		
	09-12. 2015	2016	01-08. 2017	09-12. 2015	2016	01-08. 2017
wg Agencji	-14,01	-194,37	-178,99	8,34	113,73	106,05
wg Wnioskodawcy	-14,17	-211,38	-204,09	8,17	119,34	116,91

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca wraz z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu przedłożył propozycję programu lekowego (PL). Uzgodniony pomiędzy MZ, a wnioskodawcą projekt programu dotyczył leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Został on przedstawiony w niniejszej AWA w rozdz. 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją.*

Analizując zapisy wspomnianej powyżej uzgodnionej propozycji programu lekowego: „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)*” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. leczenia WZW C (stanowiącego załącznik B.2 do aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), treść wnioskowanego PL poszerzono o punkty związane ze stosowaniem PEG IFN alfa-2a u dzieci i młodzieży (od 5 r.ż. do ukończenia 18 r.ż.) Poniżej opisano pokrótce kryteria określone dla wnioskowanej technologii w kontekście zapisów funkcjonujących dla pozostałych leków, finansowanych w ramach aktualnie obowiązującego PL:

- Kryteria kwalifikacji do leczenia zostały poszerzone o zapis dot. możliwości stosowania PEG IFN alfa-2a u świadczeniobiorców powyżej 5 r.ż., jako jednej z opcji terapeutycznych (obok PEG IFN alfa-2b i rekombinowanego IFN alfa-2b);
- Badania przy kwalifikacji są takie same jak w przypadku aktualnie obowiązującego PL;
- Monitorowanie leczenia PEG IFN alfa-2a jest takie same jak w przypadku aktualnie obowiązującego PL;
- Kryteria wyłączenia z PL nie zostały zmienione;
- Schemat dawkowania leków w programie został rozszerzony o schemat dawkowania PEG IFN alfa-2a stosowanego w skojarzeniu z RBV u pacjentów w wieku 5-17 lat, który zgodny jest z zapisami *ChPL Pegasys*. Ponadto, w części dot. dawkowania RBV w terapii skojarzonej z PEG IFN alfa-2a dodano zapis o jej dawkowaniu we wnioskowanej populacji.

Ponadto w nadesłanych uwagach [redacted] oceniła „(...) pozytywnie proponowane zmiany w PL, z zastrzeżeniem, iż utrzymywanie anachronicznych zapisów o konieczności wykonania biopsji wątroby w procesie kwalifikacji do leczenia jest nieetyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci i młodzieży (...)”. Ekspert ten zwraca uwagę na dostępne metody nieinwazyjne oraz na fakt, że biopsja nie jest już zalecana przez żadne z hepatologicznych towarzystw naukowych (zarówno polskich jak i zagranicznych). Ponadto ekspert podkreśla, że jest to zabieg bolesny, inwazyjny i obciążony potencjalnymi powikłaniami, który u dzieci wiąże się z koniecznością znieczulenia ogólnego i należy szukać rozwiązań, które mogą złagodzić trudny i stresujący proces leczenia. Należy zauważyć, że zapisy programu lekowego uwzględniają możliwość odstąpienia od biopsji wątroby tylko w niektórych przypadkach (m.in.: u pacjentów z genotypem 2 i 3, u pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilia

i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego). Drugi z ekspertów, od którego otrzymano opinię, nie miał uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) przedstawionej przez Wnioskodawcę było wskazanie rozwiązań, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w ramach wnioskowanego PL.

W AR zaproponowano mechanizm polegający na wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej zapisu o obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z założeniem autorów przedłożonej analizy racjonalizacyjnej kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej.

W wyniku zastosowania zaproponowanego rozwiązania w okresie obejmującym, zgodny z BIA, przyjęty horyzont czasowy (wrzesień 2015 – sierpień 2017) zostaną wygenerowane oszczędności w wysokości 4 319,25 tys. PLN. Inkrementalne koszty refundacji preparatu Pegasys w scenariuszu maksymalnym wynoszą 289,23 tys. PLN. Zgodnie z otrzymanymi przez wnioskodawcę wynikami zaproponowane rozwiązanie pokrywa wzrost wydatków publika publicznego związany z rozpoczęciem refundacji Pegasys i generuje min. 4 mln PLN dodatkowych oszczędności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [tys. zł]

Rozwiązanie	Wielkość środków [tys. zł] (w okresie wrzesień 2015 – sierpień 2017)
Dodatkowe łączne roczne wydatki płatnika wynikające z BIA	
Wariant maksymalny	289,23
Wynik analizy racjonalizacyjnej	
Interwencja oszczędnościowa – Oszczędności w ramach Programów Lekowych i Wykazu Leków Stosowanych w Chemioterapii	4 319,25
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na budżet	
Wariant maksymalny	4 030,02

Komentarz analityka AOTMiT: Należy zauważyć, iż rozwiązanie to nie spełnia, zdaniem Agencji, kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych, dotyczą natomiast bezpośrednio wprowadzenia zmian w zapisach przedmiotowej ustawy.

Ponadto należy zauważyć, iż opisane powyżej AR dot. pierwotnych wyników AWB (złożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku) i nie została ona uaktualniona o nowe wyniki AWB, przedłożonej w związku z uzupełnieniem analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Łączne wydatki wykazane w wariantcie maksymalnym aktualnej wersji AWB wynoszą ok. 405,6 tys. zł. Zakładając więc poprawność przyjętej w ramach AR interwencji oszczędnościowej, nadal oszczędności wykazane w AR są wystarczające do pokrycia zwiększonych wydatków płatnika, określonych w AWB.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dot. terapii WZW C

u dzieci, przy zastosowaniu wnioskowanego leku. Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych, w których terapia PEG IFN alfa + RBV zalecana jest w leczeniu dzieci i młodzieży z WZW C (PGE HCV 2015, WHO 2014, SIGN 2013, WGO 2013, NASPGHAN 2012). Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wskazywała bezpośrednio na stosowanie PEG IFN alfa-2a + RBV jako jedynej opcji terapeutycznej i nie różnicowała peginterferonów pod względem skuteczności czy bezpieczeństwa. Dokładny opis odnalezionych wytycznych znajduje się w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*. Wyszukiwanie aktualne jest na dzień 13.05.2015 r.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 15 lipca 2015 r. analitycy AOTMI-OT przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania PEG IFN alfa-2a w terapii skojarzonej z RBV u chorych na WZW C, w wyniku którego odnaleziono 8 rekomendacji. Jedynie 3 z nich (NICE 2013, SMC 2013 oraz HAS 2013) dotyczyły zastosowania wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej. Pozostałe obejmowały wskazania dot. populacji dorosłych (PBAC 2013, 2006, 2005) lub nie precyzowały wieku chorych (CADTH 2004, PTAC 2007), dlatego przedstawiono jedynie ich najważniejsze wnioski. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Niektóre z opinii dot. populacji pediatrycznej były warunkowe i wskazywały na takie zagadnienia jak: konieczność zlecenia leczenia przez doświadczonego pediatrę specjalizującego się w chorobach infekcyjnych lub gastroenterologii (SMC 2013) czy brak możliwości precyzyjnego odmierzenia dawki leku (HAS 2014). Ponadto w treści rekomendacji zwrócono uwagę na możliwy negatywny wpływ terapii PEG IFN alfa-2a na wzrost dzieci (SMC 2013), a także zaznaczono, że decyzja o rozpoczęciu leczenia wnioskowaną technologią powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta (SMC 2013, HAS 2014).

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Populacja pediatryczna		
HAS (Francja), 2014	Finansowanie PEG IFN alfa-2a w leczeniu WZW C	Zalecenia: Komisja wydała pozytywną opinię dot. włączenia dwóch dawek produktu Pegasys na listę leków refundowanych , ze wskazaniem: leczenie przewlekłego WZW C u dzieci ≥ 5 r. \dot{z}. , które nie były wcześniej leczone oraz dla których uzyskano pozytywny wynik na obecność HCV RNA, a także dot. włączenia jednej dawki zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. Proponowany poziom refundacji: 65%. Uzasadnienie: W porównaniu do produktu ViraferonPeg (PEG IFN alfa-2b) terapia produktem Pegasys nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści u dzieci ≥ 5 r. \dot{z} . chorych na przewlekłe WZW C. HAS zaznacza, że przed podjęciem leczenia należy rozważyć stosunek spodziewanych korzyści i ryzyka, w oparciu o dostępne badania kliniczne, przeprowadzone w populacji pediatrycznej. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Komisja zwraca uwagę, że zaproponowane opakowanie nie pozwala na dostosowanie (bez utraty produktu) dawki do 45 μ g, której potrzebują niektórzy pacjenci.
NICE (Wielka Brytania), 2013	Peginterferon alfa (2a i 2b) i RBV w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży	Zalecenia: NICE rekomenduje stosowanie peginterferonu alfa w skojarzeniu z rybawiryną (w ramach wskazań rejestracyjnych) jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży . Uzasadnienie: PEG IFN alfa (2a i 2b) + RBV wykazują wyższą skuteczność i niższy koszt w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym dla wszystkich genotypów wirusa (pomimo identyfikacji ograniczeń związanych z oceną ekonomiczną). Komitet nie jest przekonany o istnieniu wystarczającej ilości dowodów naukowych pozwalających określić wyższość jednej opcji terapeutycznej nad drugą. Rekomendacja obejmowała ocenę analiz efektywności klinicznej peginterferonu alfa-2a i peginterferonu alfa-2b, które przedłożone zostały wraz z wnioskiem przez podmioty odpowiedzialne Roche oraz Merck Sharp and Dohme.
SMC (Szkocja), 2013	Finansowanie PEG IFN alfa-2a + RBV w leczeniu WZW C u dzieci	Zalecenia: SMC zaleca stosowanie PEG-IFN alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u dzieci ≥ 5 r. \dot{z}. chorych na przewlekłe WZW C, które nie były wcześniej leczone oraz dla których uzyskano pozytywny wynik na obecność HCV RNA we krwi. Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę możliwy negatywny wpływ terapii na wzrost dziecka, którego odwracalność nie została w pełni udowodniona. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowania indywidualnie dla każdego pacjenta. Ograniczenie: Leczenie powinno być zlecone przez lekarza pediatrę, specjalizującego się w chorobach infekcyjnych lub gastroenterologii. Uzasadnienie: Wyniki badań fazy III wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii u dzieci co u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem raportowanych przypadków zahamowania wzrostu. Wnioskowana technologia została wcześniej zatwierdzona przez SMC do ograniczonego

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		stosowania u dorosłych.
Populacja pacjentów ≥ 18 r. \dot{z} .		
PBAC (Australia), 2013	Finansowanie peginterferonu alfa-2a + RBV w leczeniu WZW C	Zalecenia: PBAC rekomenduje refundację produktu Pegasys stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną w takich samych wskazaniach co pozostałe aktualnie refundowane produkty lecznicze Pegasys. Refundowana technologia obejmuje opakowania złożone (PEG-IFN alfa-2a i RBV w jednym opakowaniu).
PBAC (Australia), 2006	Zmiana ograniczeń refundacyjnych dla peginterferonu alfa-2a	Zalecenia: PBAC rekomenduje zmianę ograniczeń zastosowań na: leczenie pacjentów powinno odbywać się w akredytowanym ośrodku; <u>chorzy na WZW C ≥ 18 r. \dot{z}.</u> z kompensacyjną chorobą wątroby, którzy nie przyjmowali wcześniej terapii IFN alfa lub PEG IFN alfa oraz mają przeciwwskazania do stosowania rybawiryny, a także spełniają następujące kryteria: 1) udokumentowane przewlekłe WZW C (ki kukrotny pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i HCV RNA we krwi); 2) kobiety w wieku rozrodczym, które nie są w okresie ciąży lub laktacji oraz stosują skuteczną metodę antykoncepcji. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 48 tyg. Rekomendowane zmiany we wskazaniach refundacyjnych wpływają pozytywnie na spójność pomiędzy wszystkimi produktami zawierającymi PEG IFN z lub bez rybawiryny, stosowanych w leczeniu WZW C.
PBAC (Australia), 2004	Finansowanie peginterferonu alfa-2a w leczeniu WZW C	Zalecenia: PBAC rekomenduje refundację produktu leczniczego Pegasys na podstawie minimalizacji kosztów w odniesieniu do PEG IFN alfa-2b. Refundowane wskazanie obejmuje: leczenie WZW C <u>u pacjentów ≥ 18 r. \dot{z}.</u> , którzy cierpią na kompensacyjną chorobę wątroby, nie byli wcześniej leczeni przy użyciu IFN alfa oraz mają przeciwwskazania do stosowania rybawiryny, a także spełniają następujące kryteria: 1) udokumentowane przewlekłe WZW C potwierdzone biopsją wątroby (z wyłączeniem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia będącymi przeciwwskazaniem do biopsji); 2) nieprawidłowy poziom ALT w połączeniu z udokumentowanym przewlekłym WZW C (powtarzający się pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA); 3) brak innych przewlekłych chorób wątroby; 4) kobiety w wieku rozrodczym, które nie są w okresie ciąży lub laktacji oraz stosują skuteczną metodę antykoncepcji.
Brak sprecyzowanej populacji		
PTAC (Nowa Zelandia), 2007	Finansowanie PEG IFN alfa-2a + RBV w leczeniu WZW C, genotyp 2 i 3, bez marskości wątroby	Zalecenia: PTAC rekomenduje rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla PEG IFN alfa-2a + RBV o pacjentów z genotypem 2 lub 3 wirusa WZW C, bez marskości wątroby i terapii trwającej do 24 tyg. Rekomenduje się również rozszerzenie kryteriów leczenia o zapis, mówiący o konieczności zaprzestania leczenia w przypadku nie osiągnięcia odpowiedzi wirusologicznej (min. 2 log ₁₀) po 12 tyg. leczenia.
CADTH (Kanada), 2004*	Finansowanie peginterferonu alfa-2a + RBV	Zalecenia: CEDAC rekomenduje refundację PEG IFN alfa-2a + rybawiryny na takich samych warunkach co inne produkty zawierające peginterferon i rybawirynę, w leczeniu przewlekłego WZW C. Uzasadnienie: We wszystkich istotnych badaniach klinicznych uzyskano znacząco wyższy odsetek pacjentów z SVR (podczas 3-6 mies. po zakończeniu terapii) dla terapii PEG IFN alfa-2a + RBV w porównaniu z IFN alfa-2b + RBV. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w liczbie powikłań pomiędzy pacjentami przyjmującymi terapię PEG IFN alfa-2a + RBV, a tymi, którzy otrzymywali IFN alfa-2b + RBV. Koszty zakupu PEG IFN alfa-2a + RBV i IFN alfa-2b + RBV są właściwie identyczne. Przy porównaniu terapii PEG IFN alfa-2a + RBV vs brak leczenia, oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztowo-efektywnego wyniosły 11 000 \$/ QALY zysku; przy uwzględnieniu ograniczeń zastosowanego modelu farmakoekonomicznego PEG IFN alfa-2a + RBV jest dominujący w stosunku do IFN alfa-2b + RBV oraz PEG IFN alfa-2b + RBV. Do głównych ograniczeń modelu należało: brak analizy częstości zdarzeń niepożądanych, brak porównania bezpośredniego pomiędzy pegylowanymi postaciami interferonów oraz ograniczenia metodologiczne dot. stosowania SVR jako istotnego punktu końcowego dla długoterminowej odpowiedzi na leczenie w przewlekłym WZW C.

* **Komentarz analityka Agencji:** rekomendacja CADTH 2004 najprawdopodobniej dot. stosowania wnioskowanej technologii w populacji dorosłych, ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących peginterferon alfa-2a z peginterferon alfa-2b dla populacji pediatrycznej;

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Pegasys w leczeniu WZW C u dzieci - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
refundacyjne *	Wielka Brytania	NICE 2013	+			Brak
	Szkocja	SMC 2013		+		Leczenie powinno być zlecone przez lekarza pediatrę, specjalizującego się w chorobach infekcyjnych lub gastroenterologii. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana oddzielnie dla każdego przypadku.
	Francja	HAS 2014		+		Pomimo, iż dawkowanie leku ustalane jest w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta, postać farmaceutyczna produktu umożliwia podanie dawki jedynie z dokładnością do 45 mcg.
Kliniczne	Polska	PGE HCV 2015	+			-
	Ogólnoświatowa	WHO 2013	+			-
	Szkocja	SIGN 2013	+			-
	Ogólnoświatowa	WGO 2013	+			-
	USA	NASPGHAN 2012	+			-

* w tabeli przedstawiono jedynie rekomendacje refundacyjne dot. stosowania wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej;

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Zgodnie z informacjami wskazanymi we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produkt leczniczy Pegasys refundowany jest w 7 krajach. Lek finansowany jest ze środków publicznych w większości krajów ze 100% poziomem refundacji szpitalnej (Francja, Hiszpania, Wielka Brytania) oraz aptecznej (Holandia). W przypadku Francji oraz Łotwy (która jest krajem o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁹) poziom refundacji wnioskowanej technologii wynosi odpowiednio 65 i 75% dla refundacji aptecznej. W Austrii i Niemczech lek Pegasys jest całkowicie refundowany bez żadnych ograniczeń. W żadnym z krajów nie funkcjonuje instrument dzielenia ryzyka.

Za wyjątkiem Łotwy rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁹ (Chorwacja, Estonia, Litwa, Grecja, Portugalia, Słowacja i Węgry w tabeli oznaczone czcionką **pogrubioną**).

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	100	Brak ograniczeń	Nie
Belgia			Brak w obrocie	
Bułgaria			Brak w obrocie	
Chorwacja			Brak w obrocie	
Cypr			Brak w obrocie	
Czechy			Brak w obrocie	
Dania			Brak w obrocie	
Estonia			Brak w obrocie	
Finlandia			Brak w obrocie	
Francja	Tak	100/65	Refundacja szpitalna bez ograniczeń/ częściowa refundacja apteczna	Nie
Grecja			Brak w obrocie	

⁹ Na podstawie komunikatu, dotyczącego aktualnego wykazu krajów o PKB zbliżonym do Polski, zamieszczonego na stronie Agencji (<http://www.actm.gov.pl/www/index.php?id=830>, data dostępu: 22.06.2015 r.).



Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Hiszpania	Tak	100	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Holandia	Tak	100	Refundacja apteczna bez ograniczeń	Nie
Irlandia			Brak w obrocie	
Islandia			Brak w obrocie	
Lichtenstein			Brak w obrocie	
Litwa			Brak w obrocie	
Luksemburg			Brak w obrocie	
Łotwa	Tak	75	Częściowa refundacja apteczna	Nie
Malta			Brak w obrocie	
Niemcy	Tak	100	Brak ograniczeń	
Norwegia			Brak w obrocie	
Portugalia			Brak w obrocie	
Rumunia			Brak w obrocie	
Słowacja			Brak w obrocie	
Słowenia			Brak w obrocie	
Szwajcaria			Brak w obrocie	
Szwecja			Brak w obrocie	
Węgry			Brak w obrocie	
Wielka Brytania	Tak	100	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Włochy			Brak w obrocie	

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach niniejszej AWA przedstawiono 2 opinie eksperckie dot. stosowania Pegasys w populacji dzieci i młodzieży. We wszystkich opisanych poniżej opiniach autorzy stwierdzają, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zwiększenie wyboru opcji terapeutycznych dla populacji pediatrycznej chorych na WZW C. Ponadto zaznaczają oni, że terapia peginterferonem alfa-2a charakteryzuje się wysoką skutecznością i tolerancją, a dawka leku zawarta w ampułkostrzykawce pozwoli na odpowiednie dobieranie dawki dla pacjentów. Opis opinii ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Pegasys w leczeniu WZW C u dzieci

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Leczenie dwulekowe pegylovanym interferonem i rybawiryną stanowi jedyną możliwą terapię przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci; terapia charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją.	Nie dotyczy	Terapia Pegylovanym interferonem alfa 2a (Pegasys) i rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci powinna być finansowana ze środków publicznych.
	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Rozszerzenie wskazań do leczenia pegylovanym interferonem alfa-2a o populację dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat jest zasadne.	Nie stwierdzam powodów, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków	Rozszerzenie wskazań do leczenia pegylovanym interferonem alfa-2a o populację dzieci i młodzieży w wieku 5-17 jest zasadne i oczekiwane przez pacjentów zer względu na wyższą skuteczność oraz mniejszą uciążliwość podawania iniekcje 1 x w tygodniu a nie 3 x w tygodniu w przypadku interferonu rekombinowanego), co ma istotne znaczenie

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Leczenie interferonem pegylowanym i rybawiryną jest skuteczniejsze niż terapia interferonem rekombinowanym. Ampułkostrzykawka zawierająca 90 mcg peginterferonu umożliwi odpowiednie dobieranie dawki dla pacjentów pediatrycznych (zależne od wagi ciała).</p>	<p>publicznych.</p>	<p>zwłaszcza w wypadku dzieci. W programie lekowym dostępny jest dla podobnej populacji interferon pegylowany alfa-2b. Lekarze prowadzący powinni mieć zatem możliwość wyboru innego rodzaju interferonu, np. w przypadku nietolerancji peginterferonu alfa-2b lub nieskutecznego leczenia interferonem alfa-2b. Bardziej nowoczesne terapie, w tym bezinterferonowe, nie są, niestety, dostępne dla pacjentów poniżej 18 roku życia. Ich skuteczność i bezpieczeństwo jest obecnie sprawdzane w ramach badań klinicznych. Ampułkostrzykawka zawierająca 90 mcg peginterferonu umożliwi odpowiednie dobranie dawki dla pacjentów pediatrycznych (zależne od wagi ciała).</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Pegasys, peginterferonum alfa-2a, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, kod EAN 5902768001013;

stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)”, został przekazany do Agencji dnia 30 kwietnia 2015 r. pismem znak PLR.4600.432.(2).2015.KB w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.). Zgodnie z treścią przedmiotowego programu lekowego, we wnioskowanej populacji produkt leczniczy Pegasys będzie stosowany w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Zgodnie z wynikami analizy dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną oraz ich ChPL, a także zgodnie ze stanowiskiem RP nr 6/2013 i 5/2013 z dn. 21.01.2013 r. oraz rekomendacją Prezesa Agencji nr 5/20113 z dn. 21.01.2013 r., jedynym preparatem RBV, który może być stosowany w skojarzeniu z Pegasys jest Copegus (podmiot odpowiedzialny Roche Polska Sp. z o.o.). Aktualnie wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu WZW C u dorosłych.

Produkt leczniczy Pegasys (peginterferon alfa-2a) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanej populacji.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C, ang. *chronic viral hepatitis C*) definiuje się jako długotrwałą (> 6 mies.) chorobę charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołaną przetrwałym zakażeniem HCV (*Szczeklik 2014*).

Wg definicji PZH z 2014 r. WZW C stwierdza się w przypadku wystąpienia jednego z poniższych:

- wykrycie kwasu nukleinowego wirusa WZW C w surowicy krwi (HCV RNA),
- wykrycie antygeny rdzeniowego wirusa WZW C (*HCV-core*),
- wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw WZW C (anty-HCV), potwierdzone testem na obecność przeciwciał (np. *immunoblot*) u osób starszych niż 18 mies., bez dowodu zwalczenia zakażenia.

Wg WHO na świecie jest ok. 150 mln osób przewlekłe zakażonych HCV. W Polsce odsetek badanych osób, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-HCV we krwi wynosi w zależności od źródła od 0,95% (Parda 2014) do 1,9% (*Szczeklik 2014*). Rocznie rozpoznaje się około 2 000 nowych zakażeń HCV, z czego >95% dot. przewlekłej postaci choroby. Od 2006 r. obserwuje się stopniowy spadek liczby zarejestrowanych przypadków HCV (od ok. 3 tys. nowych przypadków w 2005 r. do 2,15 tys. w 2011 r.). Wśród pacjentów <20 r.ż., najczęściej spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1 (80,6%). Odsetek pacjentów z genotypem 3 i 4 wynosi odpowiednio 7,1% i 11,4%. Chorych z zakażeniem mieszanym jest 0,8%, natomiast genotypy 2, 5 oraz 6 praktycznie nie występują (0%). W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków, głównie, gdy choroba przebiega objawowo. U pozostałych chorych obserwuje się rozwój zapalenia przewlekłego, a u 5 - 20% z nich w ciągu 20 - 25 lat - marskość wątroby. Samoistna eliminacja HCV u chorych zakażonych przewlekłe występuje bardzo rzadko (ok. 0,02% rocznie). Celem leczenia jest eradykacja HCV, która zniży ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC). W leczeniu dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HCV stosuje się terapię peginterferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną.

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu WZW C w populacji dzieci i młodzieży zaleca się stosowanie peginterferonów alfa. Są to substancje rekomendowane oraz powszechnie stosowana w leczeniu WZW typu C w populacji pediatrycznej (*PGE HCV 2015, WHO 2014, SIGN 2013, WGO 2013, NASPGHAN 2012*).

Skuteczność kliniczna

Porównanie PEG IFN alfa-2a + RBV vs PEG IFN alfa-2b + RBV – badanie *Rosen 2013*

Autorzy badania *Rosen 2013* wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których wystąpiła SVR (podali oni, iż wartość p dla porównania pomiędzy interwencjami wyniosła 0,1). Zgodnie z wynikami badania odsetek pacjentów otrzymujących PEG IFN alfa-2a, u których osiągnięto SVR, wyniósł 90%, a dla grupy chorych leczonych PEG IFN alfa-2b – 55%. W przypadku chorych z genotypem wirusa 1b SVR osiągnięto u 83% pacjentów w grupie leku Pegasys i 36% chorych przyjmujących PEG IFN alfa-2b. Natomiast wśród pacjentów z genotypem 3a, SVR uzyskano u wszystkich pacjentów z tej populacji, niezależnie od przyjmowanego przez nich leku.

Skuteczność PEG IFN alfa-2a + RBV – badanie *Służewski 2012*, *Sokal 2010* i PEDS-C

W badaniu PEDS-C, *Służewski 2012* oraz *Sokal 2010* oceniano odpowiedź wirusologiczną w 12 tyg. terapii (EVR), bezpośrednio po leczeniu (ETR) oraz trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) zarówno dla populacji ogólnej jak i w podgrupach tworzonych ze względu na genotyp wirusa. Trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnięto u 52,7% - 77,5% pacjentów. Są to wartości niższe niż w przypadku badania *Rosen 2013* (90%). W podziale na podgrupy najwyższy odsetek pacjentów z SVR uzyskano w badaniu *Sokal 2010* dla genotypów 2/3 – 88,9%. Dla pozostałych genotypów zaobserwowano następujące wyniki: genotyp 1 – 46,7%, genotypy 2/3/6 – 80,0% (PEDS-C), genotyp 3a – 75,0%, genotypy 1/4c/4d -77,8% (*Służewski 2012*), genotypy 1/4/5/6 – 57,4% (*Sokal 2010*). Parametr EVR uzyskano dla 59,0% - 86,8% pacjentów, natomiast bezpośrednio po zakończeniu leczenia odpowiedź wirusologiczna (ETR) obserwowana była u 63,6% - 76,2% chorych. Ponadto, w badaniu PEDS-C oceniano szybką odpowiedź wirusologiczną po 5 tyg. od rozpoczęcia leczenia, którą zaobserwowano u 23,6% wszystkich pacjentów, a także odpowiedź wirusologiczną po 24 tyg. terapii, która wystąpiła u 74% chorych. Rok po zakończeniu terapii trwała odpowiedź wirusologiczna występowała u 50% chorych, natomiast po 2 latach - u 47% (PEDS-C). Nawrót wirerii oceniany w badaniu PEDS-C zaobserwowano u 17% chorych.

W badaniu *Służewski 2012* przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych pacjentów leczonych przez 48 tyg., których analiza wskazuje na IS różnice w odniesieniu do wyników uzyskanych w momencie rozpoczęcia terapii (ang. *baseline*). Poprawa parametrów laboratoryjnych u pacjentów poddanych terapii PEG IFN alfa-2a przez 48 tyg. została zaobserwowana dla następujących parametrów badań laboratoryjnych (w nawiasach podano wartości SD):

- poziom ALT – spadek z 45,8 (21,4) do 28,1 (16,0) IU/l, $p < 0,001$,
- poziom WBC – spadek z $5,99 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($1,13 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $3,37 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($1,22 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p < 0,001$,
- poziom NEU – spadek z $50,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($9,2 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $45,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($12,0 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p = 0,003$,
- poziom HB – spadek z 13,7 (1,4) do 11,6 (1,1) g/dl, $p < 0,001$,
- poziom PLT – spadek z $230 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($65 \times 10^3/\mu\text{l}$) do $174 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($58 \times 10^3/\mu\text{l}$), $p < 0,001$.

W badaniu PEDS-C (publikacja *Rodrigue 2011*) przedstawiono również wyniki oceny jakości życia pacjentów w 24 i 48 tyg. terapii. W 24 tyg. poprawę jakości życia w populacji ITT zaobserwowano jedynie u 5,5% pacjentów dla skali CHQ (skala psychiczna) i BRIEF. W przypadku kwestionariusza CBCL poprawę stwierdzono u 0 – 3,6% chorych (w zależności od domeny). U większości pacjentów nie zaobserwowano żadnej zmiany w jakości życia (85,5 – 94,5% w zależności od skali i domeny).

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys* (data ostatniej aktualizacji: 12.12.2014 r.)

Ze względu na analizowany problem zdrowotny (WZW C u populacji pediatrycznej) analiza bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Pegasys* została przeprowadzona w oparciu o część charakterystyki, która dot. działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży poddanych terapii wnioskowaną technologią. Bezpieczeństwo w *ChPL Pegasys* ocenione było na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego na próbie 114 dzieci i młodzieży. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem peginterferonu alfa-2a należały: zmniejszone łaknienie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, wysypka, świąd, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rozdrażnienie i zmęczenie

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań

PEG IFN alfa-2a + RBV vs Peg IFN alfa-2b + RBV (badanie *Rosen 2013*)

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania technologii wnioskowanej w skojarzeniu z RBV z terapią PEG IFN alfa-2b + RBV, w badaniu *Rosen 2013* zdarzenia niepożądane ogółem występowały w grupie PEG IFN alfa-2a + RBV u 100% pacjentów, natomiast w grupie PEG IFN alfa-2b + RBV – u 75,0%. Ponadto zaburzenia snu również obserwowano częściej w grupie przyjmującej wnioskowaną technologię (20,0% vs 0%), podobnie jak występowanie objawów grypopodobnych (40,0% vs

25,0%). Dla pozostałych punktów końcowych, różnice w częstości występowania pomiędzy dwoma interwencjami nie były większe niż 10 pkt procentowych.

PEG IFN alfa-2a + RBV – badanie PEDS-C, Sokal 2010, Służewski 2011

W badaniach PEDS-C (jedno z ramion) oraz *Sokal 2010*, w których liczebność analizowanych grup wynosiła odpowiednio 55 i 65 pacjentów, raportowano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które występowały częściej niż u 15% pacjentów (w nawiasach podano odsetki chorych, u których wystąpiły):

- Zmniejszenie łaknienia (21,5%) – badanie *Sokal 2010*,
- Rozdrażnienie (30,9%) – badanie PEDS-C,
- Rozdrażnienie, depresja, zmiany nastrojów (33,8%) – badanie *Sokal 2010*,
- Ból głowy (61,8% – badanie PEDS-C, 44,6% – badanie *Sokal 2010*),
- Objawy ze strony żołądka i jelit (56,4%) – badanie PEDS-C,
- Nudności/ wymioty (23,1%) – *Sokal 2010*,
- Ból brzucha (38,5%) – badanie *Sokal 2010*,
- Wysypka (20,0%) – badanie PEDS-C,
- Zapalenie skóry (29,2%) – badanie *Sokal 2010*,
- Ból mięśniowo-stawowy (36,4%) – badanie PEDS-C,
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (45,5%) – badanie PEDS-C,
- Objawy grypopodobne (90,9%) – badanie PEDS-C,
- Gorączka i objawy grypopodobne (53,8%) – badanie *Sokal 2010*,
- Zmęczenie (27,3% – badanie PEDS-C, 33,8% – badanie *Sokal 2010*).

W badaniu PEDS-C zaobserwowano dwa ciężkie zdarzenia niepożądane (3,6% chorych): próbę samobójczą oraz cukrzycę typu 1 oba prowadzące do zaprzestania leczenia. W badaniu *Sokal 2010* do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: ostre zapalenie wątroby, tyreotoksykoza oraz zakażenie dróg moczowych (każde z nich wystąpiło u jednego pacjenta) – dwa pierwsze prowadzące do przerwania leczenia. Autorzy żadnego z badań nie raportowali wystąpienia zgonów w trakcie trwania leczenia.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zidentyfikowano 3 komunikaty FDA: *FDA 2011* zawierający informacje uwzględnione w najnowszej wersji *ChPL Pegasys*, *FDA 2014* zawierający nieuwzględniona w *ChPL* informację na temat konieczności stosowania dwóch metod antykoncepcji podczas terapii peginterferonem alfa-2a, natomiast w *FDA 2015* przytaczano wyniki badań wskazujące na negatywny wpływ wnioskowanej technologii na wzrost dzieci. Dodatkowo, w dokumencie wydanym przez FDA w 2015 r. (*FDA 2015a*) dot. stosowania produktu Pegasys przedstawiono zdarzenia niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu leku Pegasys do obrotu, do których należały:

- zaburzenia układu krwionośnego i układu chłonnego – wybiórcza aplazja czerwonych krwinek,
- zaburzenia ucha i błędnika: zaburzenia słuchu, utrata słuchu,
- zaburzenia żołądka i jelit: zabarwienie języka,
- zaburzenia układu immunologicznego: odrzucenie przeszczepu wątroby oraz nerki,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ciężkie reakcje skórne,
- zaburzenia układu nerwowego: drgawki.

Ponadto, analitycy Agencji odnaleźli komunikat *PRAC 2015* informujący o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta, a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego, którego nie można wykluczyć. Komunikat kierowany był również do podmiotów odpowiedzialnych, których produkty zawierają PEG IFN.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było *określenie opłacalności stosowania w Polsce pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych (powierzchnia ciała większa niż 0,7 m²), finansowanego w Wykazie leków refundowanych, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego” (wniosek dotyczy Programu lekowego leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2).*

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii (ICUR dominujący) dla każdej z rozpatrywanych perspektyw i wariantów wynikających z zaproponowanego RSS. Zdaniem analityków Agencji wyniki AE mają ograniczoną wiarygodność ze względu na niską jakość badania retrospektywnego *Rosen 2013*. Zgodnie z treścią tegoż badania różnica pomiędzy PEG IFN alfa w odniesieniu do SVR nie uzyskała znamienności statystycznej, stąd wątpliwości budzi oparcie założenia o dodatkowym efekcie zdrowotnym podstawie jego wyników. Dodatkową wątpliwość budził fakt uwzględnienia w modelu węższej populacji od wnioskowanej (oszacowania wykonano w oparciu o wyniki dla efektywności uzyskane dla jednej z subpopulacji – chorych o genotypie 1b HCV). W związku z powyższym w ramach AWA wykonano obliczenia własne w wariancie modyfikującym CUA oraz w wariancie minimalizacji kosztów – jako jednym z wariantów analizy wrażliwości. Wyniki obliczeń własnych również wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii a także na niższy koszt jej stosowania (wyniki CMA) pod warunkiem uwzględnienia proponowanego RSS. Szczegółowe wyniki dostępne są we właściwym rozdziale niniejszej AWA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy oceniała konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach istniejącego programu lekowego, leku Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną, w I linii leczenia dzieci (od 5 r.ż.) i młodzieży chorych na WZW-C. Analiza przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres od września 2015 r. do sierpnia 2017 r.

Oszacowań wielkości populacji docelowej dokonano na podstawie danych przedstawionych w rejestrze PZH (Państwowego Zakładu Higieny) odnoszących się do liczby nowozdiagnozowanych pacjentów z WZW-C w wieku od 5-17 r.ż. oraz danych NFZ (sprawozdań okresowych z działalności NFZ) dot. liczby chorych, objętych właściwym dla WZW typu C programem lekowym, przypisanych do oddziałów chorób zakaźnych dla dzieci.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że początek refundacji będzie miał miejsce we wrześniu 2015 r.

Według analizy wnioskodawcy, rozpoczęcie finansowania w populacji docelowej leku Pegasys spowoduje w analizie podstawowej w wariancie bez uwzględnienia RSS wzrost całkowitych wydatków o około 8,17-119,34 tys. zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu. Z kolei w wariancie z uwzględnieniem RSS wykazano oszczędności w wysokości od 14,14 tys. zł w 2015 r. do 211,38 tys. zł w 2016 r. Analogiczne wyniki w perspektywie NFZ, tj. wzrost wydatków przy nie uwzględnieniu RSS oraz uzyskanie oszczędności przy jego zaimplementowaniu, uzyskano w oszacowaniach własnych Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy uzgodnionej propozycji programu lekowego „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)*” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. leczenia WZW C, zostały poszerzone o punkty związane ze stosowaniem peginterferonu alfa-2a u dzieci. Główne zmiany dot. rozszerzenia schematu dawkowania leków w programie o schemat dawkowania peginterferonu alfa-2a stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów w wieku 5-17 lat, który zgodny jest z *ChPL Pegasys*. Ponadto, w części dot. dawkowania rybawiryny dodano zapis o jej dawkowaniu u wnioskowanej populacji, który zgodny jest z *ChPL Copegus*. W nadesłanych uwagach [REDAKTOWANE] oceniła „(...) pozytywnie proponowane zmiany w PL, z zastrzeżeniem, iż utrzymywanie anachronicznych zapisów o konieczności wykonania biopsji wątroby w procesie kwalifikacji do leczenia jest nieetyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci i młodzieży (...)”. Ekspert ten zwraca uwagę na dostępne metody nieinwazyjne oraz na fakt, że biopsja nie jest już zalecana przez żadne z hepatologicznych towarzystw naukowych (zarówno polskich jak i zagranicznych). Ponadto ekspert podkreśla, że jest to zabieg bolesny, inwazyjny i obciążony potencjalnymi powikłaniami, który u dzieci wiąże się z koniecznością znieczulenia ogólnego i należy szukać rozwiązań, które mogą złagodzić trudny i stresujący proces leczenia. Należy zauważyć, że zapisy programu lekowego uwzględniają możliwość odstąpienia od biopsji wątroby tylko w niektórych przypadkach (m.in.: u pacjentów z genotypem 2 i 3, u pacjentów z genotypem 1 i 4 z marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizmem, żylakami przełyku, naczyniakowatością wątroby, hemofilia i innymi skazami krwotocznymi po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych, w których terapia PEG IFN alfa + RBV zalecana jest w leczeniu dzieci i młodzieży z WZW C (PGE HCV 2015, WHO 2014, SIGN 2013, WGO 2013, NASPGHAN 2012).

Żadna z odnalezionych rekomendacji nie wskazywała bezpośrednio na stosowanie PEG IFN alfa-2a + RBV jako jedynej opcji terapeutycznej i nie różnicowała peginterferonów pod względem skuteczności czy bezpieczeństwa.

Ponadto odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych, spośród których jedynie 3 (*NICE 2013*, *SMC 2013*, *HAS 2013*) dotyczyły zastosowania wnioskowanej technologii w populacji pediatrycznej. Pozostałe obejmowały wskazania dot. populacji dorosłych (*PBAC 2013*, *2006*, *2005*) lub nie precyzowały wieku chorych (*CADTH 2004*, *PTAC 2007*). Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Niektóre z opinii dot. populacji pediatrycznej były warunkowe i wskazywały na takie zagadnienia jak: konieczność zlecenia leczenia przez doświadczonego pediatrę specjalizującego się w chorobach infekcyjnych lub gastroenterologii (*SMC 2013*) czy brak możliwości precyzyjnego odmierzenia dawki leku (*HAS 2013*). Ponadto, w treści rekomendacji zwracano uwagę na możliwy negatywny wpływ terapii PEG IFN alfa-2a na wzrost dzieci (*SMC 2013*), a także zaznaczano, że decyzja o rozpoczęciu leczenia wnioskowaną technologią powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta (*SMC 2013*, *HAS 2013*).

Opinie ekspertów klinicznych

We wszystkich dopuszczonych do sprawy opiniach autorzy stwierdzają, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zwiększenie wyboru opcji terapeutycznych u dzieci chorych na WZW C. Ponadto zaznaczają oni, że terapia peginterferonem alfa-2a charakteryzuje się wysoką skutecznością i tolerancją, a dawka leku zawarta w ampułkostrzykawce pozwoli na odpowiednie dobieranie dawki dla pacjentów.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem Zdrowotny	
Szczeklik 2014	Gajewski A., <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014</i>
Panasiuk 2012	Panasiuk A., Flisiak R., Mozer-Lisewska I. i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. <i>Przegl Epidemiol</i> 2012; 66: 11-16
Parda 2014,	Parda N., Henszel Ł., Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2012 roku. <i>Przegl Epidemiol</i> 2014; 68: 369 - 372
Raport IOZ 2013-2014	Instytut Ochrony Zdrowia. Raport rekomendacje 2013-2014. 2012, http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4 (dostęp 15.06.2015 r.)
Harrison 2012	Flisiak R., Harrison. Choroby zakaźne, Tom II, Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., Lublin 2012
Dąbrowski 2009	Dąbrowski A., Wielka Interna. Gastroenterologia. Część I, Medical Tribune Polska, 2009-2011
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z., Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 2, 175-181
Jackowska 2011	Jackowska T., <i>Pediatrics. Diagnostyka i leczenie</i> , Tom 1, Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., Lublin 2011
SIGN 2013	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PGEHCV 2015	Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2015 http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PZH 2014	Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (63 definicje) Wersja robocza (3), styczeń, 2014, Zakład Epidemiologii NIZP-PZH
Rosińska 2013	M. Rosińska, N. Parda, M. Stępień WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C W POLSCE W 2011 ROKU, <i>Przegl. Epidemiol.</i> 2013; 67:353-356
Rekomendacje kliniczne	
SIGN 2013	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PGEHCV 2015	Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2015 http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PZW-C-PGE-2015.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
WGO 2013	World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Diagnosis, management and prevention of hepatitis C, April 2013, http://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2014/03000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.4.aspx (dostęp 15.06.2015 r.)
WHO 2014	World Health Organization, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, April 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1 (dostęp 15.06.2015 r.)
NASPGHAN 2012	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents, <i>JPGN</i> 2012, 54 (6): 838-855
Analiza kliniczna	
Druyts 2013	Druyts E., Thorlund K., Wu P., Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis, <i>CID</i> 2013, 56 (7): 961-967
Hartwell 2014	Hartwell D, Cooper K, Frampton GK i in., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis c in children and young people: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2014; 18 (65): i-xxii, 1-202
Rosenthal 2008	Rosenthal P., Mohan P., Barton B., Robuck P.R., Schwarz K.B. Incidence of neutropenia and impact on sustained virological response (SVR) in children and adolescents with chronic hepatitis C treated with peginterferon with or without ribavirin: the PEDS-C experience, <i>Hepatology</i> , 2008, 48: 1031A-1032A
Schwarz 2011	Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, i in., Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2006, 43(4):499-505
Murray 2007	Murray KF, Rodrigue JR, González-Peralta R i in., Design of the PEDS-C trial: pegylated interferon +/- ribavirin for children with chronic hepatitis C viral infection, <i>Clinical trials (London, England)</i> 2007, 4 (6): 661-73
Rodrigue 2011	Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, i in., Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life, behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children, <i>Hepatology</i> 2011, 53(5):1468-75
Służewski 2012)	Służewski W, Kowala-Piaskowska A, Wysocki J, i in., Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon α2a and ribavirin—a multi-center study, <i>Acta Pol Pharm.</i> 2012; 69(2):319-26
Sokal 2010	Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents, <i>J Hepatol.</i> 2010 Jun;52(6):827-31
Rosen 2013	Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, i in., Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C, <i>World J Gastroenterol.</i> 2013,19(7):1098-103
Topor 2010	Topór E., Kułak W., Jakość życia dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, <i>Neurologia Dziecięca</i> , Vol.19/2010, nr 37
Srebro 2011	Srebro W., Zmiany w zachowaniach emocjonalnych nastolatków uczestniczących w programie profilaktycznym, <i>Zeszyty Naukowe Małopolskiej Wyższej Szkoły Ekonomicznej w Tarnowie</i> , t. 18, nr 1/2011
Szram 2014	Józefacka-Szram N., Recenzja: Joanna Fryt (2014), Funkcje wykonawcze i regulacja zachowania u dzieci chorych na astmę lub cukrzycę. Warszawa: Wydawnictwo Akademickie ŻAK, PSYCHOLOGIA ROZWOJOWA, 2014, tom 19, nr 3, s. 103–108
FDA 2015	
FDA 2014	Pegasys (peginterferon alfa-2a), Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm247047.htm (dostęp 15.06.15 r.)
FDA 2011	
FDA 2015a	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103964s5264lbl.pdf (dostęp 15.07.2015 r.)

PRAC 2015	23 April 2015, EMA/PRAC/273915/2015, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie, Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7–10 kwietnia 2015 r.
Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet	
Altekruse 2009	Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E., Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005, <i>J Clin Oncol</i> 27 (9) 2009:1485-1491
Bacon 2011	Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. i in., Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection, <i>N Engl J Med</i> 2011;364:1207-17
Bennett 1997	Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. i in., Estimates of the Cost-Effectiveness of Single Course of Interferon-alfa2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C, <i>Ann Intern Med.</i> 1997;127:855-865
Biuletyny roczne PZH	http://www.oid.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (dostęp 22.07.2015 r.)
Chong 2003	Chong C., Gulamhussein A., Heathcote J. i in., Health-State Utili es and Quality of Life in Hepatitis C Patients, <i>THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY</i> , Vol. 98, No. 3, 2003
Earnshaw 2008	Earnshaw S., Graham C., Irish W., Lifetime Cost-Effectiveness of Calcineurin Inhibitor Withdrawal After De Novo Renal Transplantation, <i>J Am Soc Nephrol</i> 19: 1807–1816, 2008
Fattovich 1997	Fattovich G., Giustina G., Degos F. i in., Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type C: A Retrospective Follow-up Study of 384 Patients, <i>GASTROENTEROLOGY</i> 1997;112:463–472
Greten 2005	Greten T.F., Papendorf F., Bleck J.S. i in., Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients, <i>British Journal of Cancer</i> (2005) 92, 1862 – 1868
Hartwell 2014	Hartwell D., Cooper K., Frampton GK i in., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for he treatment of chronic hepatitis c in children and young people: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2014; 18 (65): i-xxii, 1-202
IOZ 2012	Instytut Ochrony Zdrowia. Raport rekomendacje 2013-2014. 2012, http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4 (dostęp 15.06.2015 r.)
Jain 2000	Jain A., Reyes J., Kashyap R. i in., Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center, <i>Annals of Surgery</i> , Vol.232, No.4, 490-500
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i in., Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2009; 5, 4: 125–140
Marrero 2005	Marrero J.A., Fontana R.J., Barrat A. i in., Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of 7 Staging Systems in an American Cohort, <i>Hepatology</i> , Vol. 41, No. 4, 2005
Maylin 2008	Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al., CLINICAL–LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT, Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C, <i>GASTROENTEROLOGY</i> 2008;135:821–829
Morisco 2013	Morisco F., Granata R., Stroffolini T. et al., Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C, <i>World J Gastroenterol</i> 2013, 19(18):2793-2798
Neal 2007	Neal K.R., Excess mortality rates in cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study, <i>Gut</i> 2007;56:1098–1104
Northup 2009	Northup P.G., Abecassis M.M., Englesbe M.J., i.in., Additional of Adult-to-Adult Living Donation to Liver Transplant Programs Improves Survival but at an Increased Cost, <i>Liver Transplantation</i> 2009, 15: 148-162
Odgen 2004	Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002, 2004 Oct 27; (347): 1-17
Ouwens 2003	Ouwens J.P., van Enckevort P.J., TenVergert E.M., i.in., The cost effectiveness of lung transplantation compared with that of heart and liver transplantation in the Netherlands, <i>Transplant International</i> 2003, 16:123-127
Rosen 2013	Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, i in., Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C, <i>World J Gastroenterol.</i> 2013,19(7):1098-103
Thein 2008	Thein H-H., Yi Q., Dore G.J. i in., Estimation of Stage-Specific Fibrosis Progression Rates in Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis and Meta-Regression, <i>HEPATOLOGY</i> , Vol. 48, No. 2, 2008
Turnes 2013	Turnes J., Romero-Gomez M., Planas R., Pharmacoeconomic analysis of he treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain, <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2013;36(9):555-564
Wawrzynowicz-Szczewska 2008	Wawrzynowicz-Szczewska M., Odlegle następstwa zakażenia HCV, <i>Przegl Epidemiol</i> 2008; 62; 777-783
Yeh 2007	Yeh W-S., Armstrong E.P., Skrepnek G.H. i in., Peginterferon alfa-2a versus Peginterferon alfa-2b as Initial Treatment of Hepati is C Virus Infection: A Cost-Utility Analysis from the Perspective of the Veterans Affairs Health Care System, <i>PHARMACOTHERAPY</i> Volume 27, Number 6, 2007: 812-824
Zeuzem 2011	Zeuzem S., Andreone P., Pol S. i in., Telaprevir for Retreatment of HCV Infection, <i>N Engl J Med</i> 2011;364:2417-28
Zipprich 2012	Zipprich A., Garcia-Taso G., Rogowski S. i in., Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis, <i>Liver International</i> ISSN 1478-3223
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people, Issued: November 2013, NICE technology appraisal guidance 300
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, Product Update pegylated interferon alpha-2a, 90, 135 and 180 microgram pre-filled syringe, 135 and 180microgram pre-filled pen (Pegasys®) (No: 871/13)
HAS 2014	Haute Autorite de sante, Commission de la Transparence Avis 5 mars 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13207_PEGASYS_PIS_INS_EI_Avis2_CT13206&13207.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
CADTH 2004	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Final Recommendation and Reasons for Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PTAC 2007	May 2007: PTAC minutes for web publishing, http://www.pharmac.govt.nz/2007/05/01/200807.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PBAC 2005	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: PEGINTERFERON ALFA-2a, injection, single use pre-filled syringe, 135 micrograms and 180 micrograms, Pegasys®, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2005-11/peginterferona.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)
PBAC 2006	MARCH 2006 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS, http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-03/positive-recommendations (dostęp 15.06.2015 r.)
PBAC 2013	MARCH 2013 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendation, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/march-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf (dostęp 15.06.2015 r.)

