

## Rekomendacja nr 63/2015

z dnia 31 lipca 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Pegasys, peginterferonum alfa-2a, 90 mcg/0,5 ml,**

**1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, w programie lekowym: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2)"**

**Prezes Agencji** rekomenduje 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, w ramach rozszerzonego 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, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach aktualnej grupy limitowej pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu, który zapewni, że koszty terapii nie będą wyższe od kosztów stosowania peginterferonu alfa-2b oraz pod warunkiem ograniczenia stosowania leku wyłącznie do grupy dzieci uprzednio nieleczonych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, wskazuje, że przedstawione dowody naukowe potwierdzają możliwość uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w populacji dzieci uprzednio nieleczonych, co może stanowić uzasadnienie za objęciem przedmiotowej terapii finansowaniem ze środków publicznych. Mając jednak na względzie fakt, że odnaleziono dowody naukowe świadczące o stosowaniu terapii jedynie w grupie uprzednio nieleczonych osób, więc nie ma podstaw do finansowania terapii w grupie osób uprzednio leczonych, wskazywanej również w projekcie programu lekowego.

Podkreślić także należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy niewystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest danych wskazujących na odległy wpływ ocenianej terapii na kliniczne punkty końcowe (clinical end points), takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność, które w populacji pediatrycznej również są konsekwencjami zdrowotnymi. Kwestia ta jest szczególnie istotna jeśli weźmie się pod uwagę wiek leczonych pacjentów i relatywnie krótki czas prowadzonych obserwacji.

Analiza ekonomiczna przy uwzględnieniu wyników badania retrospektywnego wskazuje na opłacalność terapii względem komparatora, jednakże ze względu na niską jakość metodologiczną przeprowadzonego porównania względem peginterferonu alfa-2b (głównie ze względu na retrospektywny kierunek obserwacji oraz małą liczebność grupy badanej i kontrolnej) z dużą ostrożnością interpretuje się wyniki wskazujące na wyższy efekt terapeutyczny i sugeruje się, że

tygodniowy koszt terapii peginterferonem alfa-2a nie powinien być wyższy od tygodniowego kosztu terapii peginterferonem alfa-2b. Obniżenie kosztów wnioskowanej terapii ograniczy prognozowany dodatni wpływ na budżet płatnika, co jest szczególnie istotne w kontekście zapewnienia dostępu i ciągłości terapii młodych pacjentów.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Pegasys, peginterferonum alfa-2a, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, EAN 5902768001013 w programie lekowym: " Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1074.1 Peginterferonum alfa-2a. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

W 2012 roku zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce (według kryteriów rozpoznania z 2005 roku) stwierdzono u 2 292 chorych, z czego 63 chorych (2,7%) stanowiły dzieci w wieku 5-19 lat. Zatem można oszacować, że w 2013 roku liczba chorych w wieku 5-19 lat wyniosła 72 osoby (2,7% z 2 642 chorych).

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

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

Na rokowanie WZW typu C oprócz genotypu wirusa, poziomu wirerii, polimorfizmu genu dla IL28B, ma wpływ współwystępowanie innych chorób, szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja wirusem HIV

i HBV, która zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, zmniejsza odpowiedź na leczenie i doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby.

#### Szacowana wielkość populacji

W opinii eksperta 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, co wskazuje na tendencję spadkową. Należy jednak pamiętać o liczbie zakażeń HCV w grupie nastolatków (15-19 lat) odpowiednio w 2009, 2010, 2011, 2012 i 2013 – 95, 85, 55, 58 i 32 osób.

Zapadalność na WZW typu C zależy od wieku. Dane z 2012 roku wskazują, że w grupie wiekowej do 9 roku życia wyniosła ona ok. 0,4 -0,8 na 100 tys., dla grupy wiekowej 10-14 lat wyniosła 0,2 i dla wieku 15-19 lat - 6,8/100 tys.

Dostępne dane mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby zakażeń. Choroba przewlekła jest następstwem zwykle bezobjawowego przebiegu ostrej fazy zakażenia oraz utrudniającej rozpoznanie okresowej normalizacji aktywności aminotransferaz nawet u osób z przewlekłym aktywnym zakażeniem HCV.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

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).

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Pegasys zawiera substancję czynną pegylowany interferon alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań. Peginterferon alfa-2a to substancja powstała w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a i cząsteczki PEG (ang. polyethylene glycol – glikol polietylenowy) – bis-monometoksyglikol polietylenowego.

PEG IFN alfa-2a zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych;
- leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych i dzieci

Wniosek dotyczy leku Pegasys® (peginterferon alfa-2a, PEG IFN alfa-2a) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną (RIB) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży. Według uzgodnionego programu lekowego wnioskowane wskazanie obejmuje:

- 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.

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

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

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

Ocenę kliniczną peginterferonu alfa-2a oparto na następujących dowodach naukowych:

- Jedno badanie retrospektywne, obserwacyjne (Rosen 2013), pacjenci w 2 grupach przyjmowali PEG IFN alfa-2a 180 µg/1,73 m<sup>2</sup> 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie, (10 osób w grupie badanej), PEG IFN alfa-2b 1,5 µg/kg 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie; (20 osób w grupie badanej, czas trwania badania wyniósł 24 lub 48 tyg. I dodatkowo + 24 tyg. okresu follow-up. W hierarchii jakości badań, określonej w Wytycznych Agencji powyższe badanie zostało opisane jako badanie IIID (poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną). Badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali NOS.
- jedno badanie randomizowane (badanie PEDS-C: abstrakt konferencyjny Rosenthal 2008, publikacje: Schwarz 2011, Rodrigue 2011, Murray 2007 oraz dane NIH). Czas trwania obserwacji wyniósł 28 tyg. leczenia w przypadku wykrycia HCV RNA w 24 tyg. leczenia + 20 tyg. follow-up; lub też 48 tyg. leczenia w przypadku braku HCV RNA w 24 tyg. leczenia + 24 tyg. follow-up. Pacjenci mieli 2 wizyty: 1x rok, przez 2 lata. Typ hipotezy badania to superiority dla PEG IFN + RBV vs. PEG IFN + PLC. Interwencja obejmowała podanie peginterferonu alfa-2a 180 µg/1,73 m<sup>2</sup> (max. 180 µg) 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie (max. 1200 mg, jeżeli ≥ 75 kg lub 1000 mg jeżeli < 75 kg), lub podanie peginterferonu alfa-2a 100 µg/m<sup>2</sup> (max. 180 µg) 1x tydz. + PLC (należy zaznaczyć że 2 interwencje nie podlega ocenie w ramach analizy). Badaniu poddano 114 pacjentów włączonych do populacji ITT, w tym populacja stosująca PEG IFN alfa-2a + RBV wynosiła 55 osób. Na podstawie hierarchii jakości badań, określonej w Wytycznych Agencji badanie określono na IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją), w skali Jadad oceniono na 5/5 pkt (porównanie z placebo nie z komparatorem).
- dwa jednoramienne badania prospektywne, eksperymentalne (badania Służewski 2012 i Sokal 2010). Hierarchii badań określonej w wytycznych agencji oba badania zostały określone jako IVC (badanie opisowe, inne badane grupy pacjentów). w skali NICE oba badania oceniono na 7/8 pkt.
  - W badaniu Służewski 2012 wyniki wskazują, że okres leczenia pacjenta z genotypem 4c/4d wynosił 48 tyg. (czas leczenia pozostałych pacjentów wynosił odpowiednio 48 tyg. dla pacjentów z gen. 1 oraz 24 lub 48 tyg. dla pacjentów z gen. 3 oraz 24 tyg. okresu follow-up), leczenie obejmowało podawanie peginterferonu alfa-2a 100 µg/m<sup>2</sup> 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie; objęto badaniem 44 dzieci w tym 39 miało genotyp 1, 4 osoby miało genotyp 3a i jedno dziecko miało genotyp 4c/4d.
  - W badaniu Sokal 2010 czas trwania badania zależał od genotypu pacjentów: pacjenci z genotypem 2 lub 3 – 24 tyg., pacjenci z genotypem 1, 5, 4 lub 6 – 48 tyg., dodatkowo + 24 tyg. okresu follow-up. Interwencja obejmowała podawanie peginterferonu alfa-2a 100 µg/m<sup>2</sup> (max. 180 µg) 1x tydz. + RBV 15 mg/kg dziennie (max. 1200 mg). W badaniu wzięło udział 65 pacjentów z genotypem 1 (45 pacjentów), z genotypem 2 (2 pacjentów), z genotypem 3 (16 pacjentów), z genotypem 4 (1 pacjent), z genotypem 5 (1 pacjent).

#### Skuteczność kliniczna

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

Odpowiedź wirusologiczną oceniano w 12 tyg. terapii (EVR ang. early virological response - pomiar po 12 tyg. terapii), bezpośrednio po leczeniu (ETR ang. end-of-treatment virological response – pomiar po zakończeniu terapii) oraz trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, ang. sustained virological response – pomiar po 24 tyg. od końca terapii) w populacji ogólnej i w podgrupach utworzonych zależnie od genotypu wirusa. Trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnięto u 52,7% - 77,5% pacjentów. Uzyskane wartości są niższe od publikowanych w badaniu Rosen 2013 (90%). W analizie podgrup najwyższy odsetek pacjentów z SVR uzyskano dla genotypów 2/3 – 88,9% (Sokal 2010). Pozostałe genotypy charakteryzowały się następującymi wynikami: 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. Bezpośrednio po zakończeniu leczenia odpowiedź wirusologiczna (ETR) obserwowana była u 63,6% - 76,2% chorych. 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 PEDS-C (publikacja *Rodrigue 2011*) przedstawiono dodatkowo 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).

#### Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczną oceniono na podstawie badania Rosen 2013, w którym dokonano porównania PEG IFN alfa-2a + RBV z PEG IFN alfa-2b + RBV.

Wyniki w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z badania Rosen 2013 wskazują, iż trwałą odpowiedź wirusologiczną istotnie częściej uzyskiwały chore dzieci leczone PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RIB [RD (95% CI) 0,35 (0,06; 0,64)], bez podziału na rodzaj genotypu wirusa, a także u chorych zakażonych genotypem 1b [RD (95% CI) 0,48 (0,09; 0,87)]. Należy mieć jednak na uwadze że powyższe wyniki zostały przygotowane na podstawie innego testu statystycznego niż zastosowano pierwotnie w badaniu Rosen 2013. Wyniki OR w badaniu Rosen 2013 w powyższych grupach nie wskazują IS w żadnej z badanych grup: SVR ogółem [OR (95% CI) 7,36 (0,78; 69,58)], dla genotypu 1b wynik wyniósł [OR (95% CI) 9,00 (0,81; 100,14)]. Wszystkie powyższe wyniki były oceniane 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu Rosen 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których wystąpiła SVR. 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 grupie chorych z genotypem wirusa 1b SVR osiągnięto u 83% pacjentów w grupie leku Pegasys i 36% chorych przyjmujących PEG IFN alfa-2b. Pacjenci z genotypem 3a SVR uzyskano u wszystkich pacjentów, niezależnie od przyjmowanego leku.

#### Bezpieczeństwo

Terapia dwulekowa z wykorzystaniem PEG IFN alfa-2a i RBV (badanie *Rosen 2013*) w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (Peg IFN alfa-2b + RBV) wykazała:

- 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%.
- zaburzenia snu obserwowano częściej w grupie przyjmującej PEG IFN alfa-2a + RBV (20,0% vs 0%),

- występowanie objawów grypopodobnych obserwowano częściej w grupie przyjmującej PEG IFN alfa-2a + RBV (40,0% vs 25,0%);
- w zakresie pozostałych punktów końcowych różnice w częstości występowania pomiędzy stosowanymi interwencjami nie były większe niż 10 pkt procentowych.

W przedstawionych badaniach PEDS-C i Sokal 2010 raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, a poniżej przedstawiono te zdarzenia występujące u min. 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).

Dodatkowo, w badaniu PEDS-C odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane (3,6% chorych) takie jak próba samobójcza i cukrzyca typu 1, w obu przypadkach były one przyczyną odstąpienia od dalszego leczenia.

W badaniu Sokal 2013 w ramach raportowanych ciężkich zdarzeniach niepożądanych donoszono o wystąpieniu: ostrego zapalenia wątroby, tyreotoksykozie, zakażenia dróg moczowych (każde z przytoczonych zdarzeń wystąpiło u jednego pacjenta). Ostre zapalenie wątroby i tyreotoksykoza były przyczyną przerwania leczenia. W żadnym z odnalezionych badań nie raportowano wystąpienia zgonów w trakcie trwania leczenia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem peginterferonu alfa-2a w populacji pediatrycznej opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego należą: zmniejszone łaknienie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia żołądka i jelit, wysypka, świąd, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rozdrażnienie i zmęczenie.

Odnaleziono komunikaty FDA z 2015 roku w którym zwraca się uwagę na negatywny wpływ wnioskowanej technologii na wzrost dzieci. W komunikacie PRAC 2015 znajduje się zapis informujący o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta, a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego, którego nie można wykluczyć. Powyższy komunikat kierowany był także do podmiotów odpowiedzialnych za produkty zawierają PEG IFN.

## Ograniczenia

Niepewność oszacowań przedstawionych wyników i wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wynikająca z zastosowania innego testu statystycznego niż zastosowano początkowo w badaniu Rosen 2013 (zmiana testu statystycznego skutkowałą zmianą wnioskowania o skuteczności terapii). 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. Różnica w przyjętych testach statystycznych jest przyczyną uzyskania odmiennych wniosków w odniesieniu do określenia istotności statystycznej stwierdzonej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami.
- należy mieć na uwadze że stosowanie leku Pegasys ma mieć miejsce w skojarzeniu z RBV (lek Copegus) który w ChPL ma zamieszczoną informacje o niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w populacji poniżej 18 roku życia.
- 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 rozbieżność w liczebności grup, co przy niewielkich populacjach (10 vs. 20 chorych), może mieć wpływ na istotność statystyczną wyników; dodatkowo dawkowanie peginterferonu alfa-2b odbywało się wg schematu 1,5 µg/kg 1x tydz., co jest niezgodne 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/m<sup>2</sup> 1x tydz.
- w badaniu Rosen 2013 wzięło udział 4 (13,3%) chorych, których wcześniej leczono za pomocą leków z grupy interferonów, przez co populacja nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej;
- w badaniu Rosen 2013 niektóre dzieci były dodatkowo obciążone chorobami współistniejącymi tj.: dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera, zapalenie odbytnicy, wrodzony przerost nadnerczy, zakażenie wirusem HIV oraz obturacyjny bezdech senny;
- w przypadku niektórych wyników w zakresie punktów końcowych liczebność poszczególnych podgrup nie odwzorowuje podanej sumarycznie liczebności grup; ponadto w niektórych przypadkach nie było możliwe obliczenie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie na podstawie zaprezentowanych w publikacji odsetków;
- wiek pacjentów w przedstawionych badaniach nie odpowiada wiekowi podanemu we wniosku refundacyjnym. Wniosek dotyczy pacjentów w wieku 5-17 lat, badania prowadzone były na grupach w których dzieci miały: 3-18 lat (Rosen 2013), 4-18 lat (Służewski 2012), 6-17 lat (Sokal 2010);
- badania Rosen 2013 i PEDS-C zawierają informację o dawce peginterferonu alfa-2a wynoszącej 180 µg/1,73 m<sup>2</sup> (co odpowiada 104 µg/m<sup>2</sup>), w pozostałych badaniach dawka wynosi 100 µg/m<sup>2</sup>. Brak jest informacji czy podane dawki są szacowanymi dawkami leków dla każdego z pacjentów, czy też jest to ilość leku podana na m<sup>2</sup> uśredniona dla wszystkich pacjentów (obliczona już po podaniu interwencji). W związku z powyższym nie można jednoznacznie określić czy zastosowane leczenie jest zgodne z ChPL Pegasys;
- w badaniu Służewski 2012 po 12 tyg. leczenia dwoje dzieci przerwało terapię , jednakże w publikacji nie przedstawiono danych uniemożliwiających wyliczenie części punktów końcowych;
- badanie Rosen 2013 prowadzone było w Izraelu, jednakże w publikacji nie podano informacji dotyczących rasy bądź narodowości pacjentów co może mieć wpływ na wiarygodność zewnętrznych wyników;
- w badaniu Sokal 2010 u 14 pacjentów obniżono dawkę podawanego leku w trakcie terapii ze względu na działania niepożądane, co może mieć wpływ na uzyskiwane efekty terapii

i obserwowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a tym samym na wiarygodność zarówno wewnętrzną jak i zewnętrzną badania;

- w badaniu PEDS-C, 82% pacjentów było zakażonych genotypem 1 wirusa, w badaniu Służewski 2012 - 88,6%, w badaniu Sokal 2010 – 69%, a w badaniu Rosen 2013 – ok. 76%. Oznacza to, że wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii w stosunku do populacji pacjentów z innym genotypem jest ograniczone.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



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

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

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

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

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

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

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

Ocenę opłacalności terapii peginterferonu alfa-2a względem komparatorów przeprowadzono dla populacji obejmującej dzieci i młodzież w wieku 5 lat i starszych (powierzchnia ciała większa niż 0,7 m<sup>2</sup>), chorych na przewlekłe WZW C, ze stwierdzonym HCV RNA, wcześniej nie przyjmujących leczenia. Wnioskowana interwencja polega na równoczesnym podawaniu pegylowanego interferonu alfa-2a (PEG INF alfa-2a) w skojarzeniu z rybawiryną (RIB). Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest terapia oparta na podawaniu pegylowanego interferonu alfa-2b (PEG INF alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną (RIB).



Wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym opisanym jako przyjęcie 184 cykli leczenia (w przybliżeniu 84 lata).

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,
- 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

Koszt terapii polegającej na zastosowaniu pegylowanego interferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną jest niższy niż koszt pegylowanego interferonu alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS oraz bez RSS. Powyższe wyniki wskazują na fakt że terapia PEG INF alfa-2a jest terapią dominującą.

#### Cena progowa

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Pegasys wynosi [redacted] bez RSS i [redacted] z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] bez RSS i [redacted] z uwzględnieniem RSS w perspektywie wspólnej w wariancie podstawowym analizy.

#### Ograniczenia

Część ograniczeń jest zbieżna z ograniczeniami wskazanymi w części dotyczącej analizy klinicznej ze względu na fakt, że dane przyjęte do obliczeń pochodzą z opisanych publikacji.

Ograniczenie wiarygodności wyników wynika z oparcia założeń dotyczących 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. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla genotypu 1b, który w badaniu miało 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 analizy ekonomicznej wyłącznie do populacji zakażonej genotypem 1b HCV zostało wyjaśnione wnioskodawcą faktem, 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”. Należy zauważyć, że przedstawione podejście skutkuje nieuwzględnieniem w modelu wyników uzyskiwanych dla zakażeń innymi genotypami HCV, które również stanowią wnioskowaną populację, określoną zgodnie z uzgodnionym projektem PL.

Koszt komparatora w analizie został oszacowany na wyższy ze względu na nieuwzględnienie dostępnej postaci farmaceutycznej RBV.

Ograniczenie wykonanych oszacowań wynika z faktu, że obliczenie średnie masy ciała dzieci w poszczególnych grupach wiekowych wykonano na podstawie średniej arytmetycznej, a nie średniej ważonej liczebnością populacji żeńskiej i męskiej oraz wykorzystano w tym celu dane z populacji USA;

Wątpliwości co do wyników analizy budzi schemat modelowania przyjęty przez wnioskodawcę, który w użytecznościach stanów zdrowia ma umieszczone wartości na podstawie danych pochodzących z badań przeprowadzonych na populacji osób dorosłych. Ponadto, 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. Dodatkowo model nie uwzględnia możliwości wcześniejszego przerwania terapii, która wynika z zapisu w ChPL Pegsays.

Ze względu na ograniczenia dotyczące przytoczonych wyników analizy klinicznej należy uwzględnić fakt braku różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem, a co za tym idzie, wykonanie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym Agencja wykonała dodatkowe obliczenia.

#### Obliczenia własne Agencji

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że trwałą odpowiedź wirusologiczną istotnie częściej uzyskiwały chore dzieci leczone PEG IFN alfa-2a w porównaniu do PEG IFN alfa-2b podawanych w skojarzeniu z RBV, bez podziału na rodzaj genotypu wirusa, a także u chorych zakażonych genotypem 1b. W grupie chorych ogółem trwała odpowiedź wirusologiczna była badana w różnych odstępach czasu, tj. po 48 tygodniach w przypadku genotypu 2 i 3a oraz po 72 tygodniach w przypadku genotypu 1a i 1b. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto wyniki zdrowotne mierzone wśród zakażonych genotypem 1b, jako wyniki dla najliczniejszej grupy w badaniu.

Na podstawie badania Rosen 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy terapiami PEG IFN alfa-2a + RBV oraz PEG IFN alfa-2b + RBV. Założona więc że obie technologie mają podobny profil bezpieczeństwa w leczeniu przewlekłego WZW C u wcześniej nieleczonych dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych

W związku z zależnością dawek leków od masy i powierzchni ciała, odnaleziono dane dotyczące tych parametrów dla grupy wiekowej 5-17 lat oraz dorosłych chorych. Średnią masę ciała wśród dzieci i dorosłych oparto na różnych danych źródłowych.

W związku z zawężeniem populacji w analizach wnioskodawcy do pacjentów z genotypem 1b w stosunku do określonej zgodnie z uzgodnionym projektem PL (bez ograniczeń do genotypu) przeprowadzono dodatkowe obliczenia. w ramach obliczeń własnych założono, zgodnie z 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.

Wartość wskaźnika ICUR wskazuje na wyższą efektywność kosztową terapii PEG IFN alfa-2a + RBV w stosunku do PEG IFN alfa-2b + RBV. Oszacowania Agencji wskazują na niższe koszty oraz efekty. W związku z powyższym wartość wskaźnika ICUR odbiega od przedłożonego modelu, pierwotna wartość przy uwzględnieniu RSS wynosiła -59 791,90 zł/QALY, w oszacowaniach Agencji otrzymano wartość -28 499,90 zł/QALY.

Ponadto, wykonano obliczenia dla założenia braku różnic w uzyskanych efektach zdrowotnych między wnioskowaną technologią a komparatorem. W ramach tych obliczeń uwzględniono różną długość terapii zależną od genotypu HCV oraz zmianę dawkowania RBV na wielokrotność 200 mg.

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.

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

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących wyższości terapii peginterferonu alfa-2a nad obecnie refundowaną terapią, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu za opakowanie Pegasys zgodnie z art. 13 ust. 3 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]

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii peginterferonem alfa-2a we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy wspólnej, obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta oraz tożsamej z nią perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont, obejmujący okres od września 2015 r. do sierpnia 2017 r., przy założeniu stabilizacji rynku w 2017.

Oszacowania zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Pegasys w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje:

- wzrost całkowitych wydatków w wariantcie [redacted]
  - o 8,2 tys. PLN (3,3 tys. PLN; 12,5 tys. PLN) od września do grudnia roku 2015,
  - o 119,3 tys. PLN (44,6 tys. PLN; 197,8 tys. PLN) w roku 2016

- o 116,9 tys. PLN (38,6 tys. PLN; 195,3 tys. PLN) od stycznia do sierpnia 2017 r.;
- spadek całkowitych wydatków w wariantcie [REDAKTOWANE]
  - o 14,2 tys. PLN (5,7 tys. PLN; 23,1 tys. PLN) od września do grudnia roku 2015,
  - o 211,4 tys. PLN (77,1 tys. PLN; 342,0 tys. PLN) w roku 2016
  - o 204,1 tys. PLN (67,5 tys. PLN; 340,7 tys. PLN) od stycznia do sierpnia 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Pegasys w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Podstawowym warunkiem przeprowadzenia wiarygodnych oszacowań wpływu na budżet jest wyliczenie wielkości populacji najbardziej zbliżonej do warunków rzeczywistych:

- W przedstawionych analizach przyjęto że „u 15-50% chorych dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez organizm zakażonego” ( Raport Instytutu Ochrony Zdrowia). Wskazany odsetek dotyczy postaci ostrej WZW-C a nie postaci przewlekłej. Zgodnie z „Interną” redakcji Szczeklika (z 2014 r.) samoistna eliminacja HCV u chorych zakażonych przewlekle występuje bardzo rzadko (ok. 0,02%).
- Zaprezentowano wyniki jedynie dla chorych z genotypem 1b, wykorzystując odsetki chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) z badania opisanego w publikacji Rosen 2013. Pominięcie populacji z innymi genotypami wskazuje na niedoszacowanie populacji.
- Wielkość populacji docelowej (wariant maksymalny) obliczono na podstawie rejestru PZH. założono, że wszyscy nowozdiagnozowani chorzy w grupie wiekowej 5-17 lat poddawani są leczeniu. Na podstawie liczby chorych przypisanych do oddziałów chorób zakaźnych dla dzieci oszacowano drogą ekstrapolacji liczbę dzieci w wieku 5 -17 lat na lata 2014 – 2017 objętą programem lekowym „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C - wariant minimalny analizy. Wariant prawdopodobny został policzony jako średnia arytmetyczna wariantów minimalnego i maksymalnego.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej w 2015 r. (w którym to datę rozpoczęcia refundacji wnioskowanego leku założono na wrzesień 2015 r. - 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..

Ponadto:

- 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 dotyczące masy ciała dzieci mieszkających w USA (badanie Odgen 2004), średni wzrost oszacowano w oparciu o dane WHO.

- 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 ograniczeniami:
  - Dla lat 2009-2013 wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na WZW-C wg. definicji z 2009 r., pozostałe uwzględniono 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.
  - Dla 2013 r. do modelu nie wprowadzono rzeczywistej liczby nowo zarażonych pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych (zamieszczonej w publikacji PZH), lecz podano wartości wynikające z wykonanej estymacji.
  - W biuletynie PZH nie jest publikowana liczba nowych zachorowań na WZW C dla grupy wiekowej 15–17 lat, ale 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 w tych oszacowaniach założono jednorodny rozkład zachorowań w tej grupie wiekowej.

#### Obliczenia własne agencji

Ze względu na ograniczenia i niepewności co do przyjętych założeń zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych w celu sprawdzenia wpływu zidentyfikowanych niepewności na wyniki przedłożoną analizę wpływu na budżet. Testowano wpływ wprowadzenia następujących zmian: dawkowanie RBV zgodnie z ChPL leku Rebetol, różny czas trwania terapii w zależności od genotypu, rozkład populacji na podstawie danych biuletynu rocznego PZH. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli:

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

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

Brak uwag.

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

W ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego schematy dawkowania i czas leczenia zostały rozszerzone o schematy stosowania leku dotyczące wnioskowanej populacji i są zgodne z zapisami CHPL Pegasys. Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego zostały poszerzone o zapis dotyczący 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). Pozostałe punkty programu takie jak: kryteria kwalifikacji do leczenia, kryteria wyłączenia i monitorowanie są identyczne z aktualnie obowiązującym programem.

W opinii Agencji warto rozważyć również kwestię:

- zasadności wykonania biopsji wątroby w świetle aktualnych wytycznych,
- możliwości zastąpienia biopsji wątroby nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi jedynie w nielicznych przypadkach, należy mieć na uwadze ze wytyczne nie zalecają stosowania biopsji. Zabieg biopsji jest bolesny, inwazyjny i obciążony powikłaniami. Ponadto wymaga znieczulenia ogólnego dziecka.

Ze względu na zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Pegasys, która podaje, że lek jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wcześniej nieleczonych i ze stwierdzonym HCV RNA oraz ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii w populacji uprzednio leczonej, sugeruje się usunięcie tego kryterium włączenia do terapii w odniesieniu do ocenianej terapii.

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie nie spełniające kryteriów rozwiązań o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie wykazało pokrycie wydatków związanych z refundacją rozpatrywanej technologii medycznej.

Uwzględnienie proponowanej umowy podziału ryzyka pozwoli na wygenerowanie 4 319,25 tys. PLN potrzebnych na pokrycie wzrostu wydatków płatnika publicznego wynikającego z objęcia refundacją preparatu Pegasys w ramach nowego programu lekowego.

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

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych wydanych przez różne organizacje/panele eksperckie opisujące aktualne standardy postępowania u dzieci i młodzieży, chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C: Polskie wytyczne PGE HCV 2015, wytyczne WHO z roku 2014, wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN – Szkocka Międzyzespołowa Sieć Wytycznych) z 2013 roku, wytyczne World Gastroenterology Organisation (WGO - Światowa Organizacja Gastroenterologiczna) z 2013 roku, wytyczne North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition z 2012 roku (NASPGHAN – Północnoamerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci). 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). Żaden z odnalezionych dokumentów nie wskazuje bezpośrednio na stosowanie PEG IFN alfa-2a + RBV jako jedynej opcji terapeutycznej i nie różnicował peginterferonów pod względem skuteczności czy bezpieczeństwa

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Pegasys w populacji pediatrycznej (National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2013, Scottish Medicines Consortium - SMC 2013 oraz Haute Autorité de Santé - HAS 2013). Ponadto, odnaleziono także 2 rekomendacje refundacyjne w której nie określono dokładnie wieku pacjentów poddanych leczeniu (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2004, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2007). Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne. Równocześnie zaznaczono w rekomendacjach potrzebę prowadzenia leczenia przed specjalistę,

doświadczonego pediatrę specjalizującego się w chorobach infekcyjnych lub gastroenterologii. Dodatkowa uwaga dotyczy problemów z precyzyjnym odmierzeniem dawki leku.

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

- jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano);
- nieograniczenie finansowanie jest stosowane w Austrii, Hiszpanii, Holandii, Holandii, w Niemczech i w Wielkiej Brytanii
- we Francji poziom odpłatności jest równy 100% lub 65% w zależności czy dotyczy refundacji szpitalnej bez ograniczeń czy też częściowej refundacji aptecznej
- jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Łotwa) - częściowa refundacja apteczna z poziomem refundacji równym 75%

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.432.(2).2015.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Pegasys, peginterferonum alfa-2a, 90 mcg/0,5 ml, 1 ampułkostrzykawka a 0,5 ml, EAN 5902768001013 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Pegasys (peginterferonum alfa-2a), EAN: 5902768001013, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B.18.2)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-23/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pegasys (peginterferon alfa-2a)w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 18.2)”. Analiza weryfikacyjna.
3. Raport systemowy. WZW typu C. KONIECZNOŚĆ ZMIAN W ORGANIZACJI SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA, HTA Consulting, Kraków – sierpień 2014, wersja 1.00