



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Olysio (symeprewir)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-25/2015

Data ukończenia: lipiec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag 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) 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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV

„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) 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).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: AbbVie Polska Sp.z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie 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: AbbVie Polska Sp.z o.o.

Wykaz skrótów

AASLD	– ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AES	– (ang. <i>adverse events</i>), zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	– (ang. <i>alanine aminotransferase</i>), aminotransferaza alaninowa
AST	– (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>), aminotransferaza asparaginianowa
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	– (ang. - <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
BOC	– boceprewir
CADTH	– ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASL	– ang. <i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>
CDEC	– ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CES-D	– ang. <i>the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>confidence interval</i>), przedział ufności
CIHR	– ang. <i>Canadian Institute of Health Research</i>
CMA	– (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>), analiza minimalizacji kosztów
CPI	– (ang. <i>Consumer Price Index</i>), indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych
CRD	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CrI	– (ang. <i>credible interval</i>), przedziału ufności w analizie Bayesowskiej
CUA	– (ang. <i>cost-utility analysis</i>), analiza kosztów-użyteczności
CUR	– (ang. <i>cost-utility ratio</i>), współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	– cena zbytu netto
DAA	– (ang. <i>direct acting antiviral</i>), leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym
DC	– (ang. <i>decompensated cirrhosis</i>), niewyrównana marskość wątroby
DCV	– daklataswir
DSV	- dazabuwir
DVA	– ang. <i>Department of Veterans Affairs</i>
EASL	– ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	– (ang. <i>EuroQol-5 Dimension Questionnaire</i>)
ERG	– ang. <i>Evidence Review Group</i>
eRVR	– (ang. <i>Extended Rapid Virological Response</i>), poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna
EVR	– (ang. <i>early virologic response</i>), wczesna odpowiedź
F	– (ang. <i>fibrosis</i>), stopnie włóknienia
FDA	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i>), amerykańska agencja ds. żywności i leków
FSS	– (ang. <i>Fatigue Severity Score</i>)
GGTP	– (ang. <i>gamma-glutamyl transpeptidase</i>), gammaglutamylotransferaza
GUS	– Główny Urząd Statystyczny
HAS	– (fr. - <i>Haute Autorite de Santé</i>), francuska agencja HTA
HAV	– (ang. <i>hepatitis A virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	– (ang. <i>hepatitis B virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	– (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>), rak wątrobowokomórkowy
HCV	– (ang. <i>hepatitis C virus</i>), wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	– (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>), ludzki wirus upośledzenia odporności
HTA	– (ang. <i>health technology assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICD-10	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	– (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDSA	– ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IL28B	– interleukina 28B
INF	– interferon
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	– (ang. <i>international units</i>), jednostki międzynarodowe
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDV	– ledypaswir
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.)
MAIC	– (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison analysis</i>), skorygowane porównanie pośrednie
mITT	– (ang. <i>modified intent-to-treat population</i>)
MTC	– (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), metaanaliza sieciowa
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
n	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	– liczba pacjentów w grupie

natINF	– naturalny interferon
NICE	– ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
non-VCEXC	– populacja chorych, z wykluczeniem pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż wirusologicznie oraz pacjentów z niekompletnymi wynikami (ang. <i>non-virological excluded</i>)
OBV	– ombitaswir
OR	– (ang. <i>odds ratio</i>), iloraz szans
p	– (ang. - <i>p-value</i>), współczynnik istotności statystycznej
PBAC	– ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	– placebo
PCR	– (ang. <i>polymerase chain reaction</i>), reakcja łańcuchowa polimerazy
PegINF alfa / PegINF α	– pegylowany interferon alfa
PGE	– Polska Grupa Ekspertów
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PP	– (ang. <i>per protocol analysis</i>), analiza zgodna z zaplanowanym protokołem leczenia
PR48	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 48 tyg.
PR4BPR24	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 24 tyg.
PR4BPR24/44 (RGT)	– schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 24 lub 44 tyg.
PR4BPR32/44 (RGT)	– schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 32 lub 44 tyg.
PR4BPR44	– interferon pegylowany+rybawiryna przez 4 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna +boceprewir przez 44 tyg.
PTV	– parytaprewir
PTV _R	– parytaprewir wzmocnionym rytonawirem
QALY	– (ang. <i>quality adjusted life years</i>), lata życia skorygowane o jakość
RB	– (ang. <i>relative benefit</i>), korzyść względna
RBV/R	– rybawiryna
RCT	– (ang. <i>randomized control trial</i>), randomizowane badanie z grupą kontrolną
RGT	– (ang. <i>response-guided therapy</i>), terapia zależna od odpowiedzi na leczenie
rINF/ rekINF	– rekombinowany interferon
RNA HCV	– (ang. <i>ribonucleic acid</i>), kwas rybonukleinowy HCV
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 spożywczożywnościowego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	– (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>) ryzyko względne
RSS	– (ang. <i>risk sharing scheme</i>), instrument podziału ryzyka
RVR	– (ang. <i>rapid virologic response</i>), szybka odpowiedź wirusologiczna
S12PR24/48	– schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna +symeprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 lub 36 tyg.
S12PR48	– interferon pegylowany+rybawiryna +symeprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany + rybawiryna przez 36 tyg.
SD	– (ang. <i>standard deviation</i>), odchylenie standardowe
SE	– (ang. <i>standard error</i>), błąd standardowy
SMC	– ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	– System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	– symeprewir
SNPs	– (ang. <i>single nucleotide polymorphisms</i>), polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SOF	– sofosbuwir
SVR	– (ang. <i>sustained virologic response</i>), trwała odpowiedź wirusologiczna
T12PR24	– interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 tyg.
T12PR24/48 (RGT)	– schemat terapii zależny od odpowiedzi na leczenie: interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., a następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 12 lub 36 tyg.
T12PR48	– interferon pegylowany+rybawiryna +telaprewir przez 12 tyg., następnie interferon pegylowany+rybawiryna przez 36 tyg.
TPV	– telaprewir
UCZ	– urzędowa cena zbytu
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	– badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczożywnościowego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
VAS	– ang. <i>Visual Analogue Scale</i>
WHO	– (ang. <i>World Health Organization</i>), Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI	– ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for hepatitis C</i>
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.....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny	20
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	23
2.5.2. Status rejestracyjny	24
3. Ocena analizy klinicznej	27
3.1. Alternatywne technologie medyczne	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	37
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	40
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	40
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	41
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	49
3.3.2.1. Porównania bezpośrednie	49
3.3.2.2. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych	51
3.3.2.3. Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa w przebiegu przewlekłego WZW typu C	53
3.3.2.4. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015.....	55
3.3.2.5. Skuteczność kliniczna leków Viekirax (paritaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w przebiegu przewlekłego WZW typu C	56
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	57
3.3.3.1. Porównania bezpośrednie	57
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.3.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015.....	65
3.3.6. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla leków Viekirax i Exviera	66
4. Ocena analizy ekonomicznej	67
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	75
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy - populacja bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia F0-F4	77
4.5.1.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.1.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.2. Obliczenia własne Agencji.....	79
5. Ocena analizy wpływu na budżet	81
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	86
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	86
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	88
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	89
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	89
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	90
9.1. Rekomendacje kliniczne	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne	90
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	90
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	91
11. Opinie ekspertów	92
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła	98
14. Załączniki	100

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

PLR.4600.146.2015.4.KWA
12.05.2015 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: Olyso (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”

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)

9110 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nd

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych aktualnie refundowanych:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
*Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	Viekirax , tabl. powl. 12,5+75+50 mg	8054083006888	AbbVie Ltd
*Dasabuvirum	Exviera, tabl. powl, 250 mg	8054083006499	AbbVie Ltd

* Leki zostały objęte refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 9.07.2015).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 maja 2015 r., znak PLR.4600.146.2015.4.KWA dotyczy przygotowania na podstawie 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) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Olysio (symeprewir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360;

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 16 czerwca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-25/KSM/2015. Następnie pismem z dnia 16 czerwca 2015 r., znak PLR.4600.146.2015.5.KWA, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 21 lipca 2015 r. (pismo z dnia 13 lipca 2015 r.), pismem znak PLR.4600.146.2015.6.KWA Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOR] Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOR]: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C Analiza kliniczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOR]: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOR] Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkich wymagania minimalne określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Harvoni			
w sprawie oceny leku Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), EAN: 5391507141217, w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku Rekomendacja nr 58/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., kod EAN: 5391507141217, w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10: B 18.2)”, w ramach odrębnej grupy limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag Rady Przejrzystości do programu lekowego: • kryteria włączenia do programu, ograniczenie populacji docelowej do pacjentów z włóknieniem wątroby na poziomie F3 i F4, przygotowywanych do przeszczepu wątroby oraz po nim, do pacjentów, u których zastosowanie klasycznych schematów opartych na INF nie jest możliwe z powodu p/wskazań lub nietolerancji /wniosek komisyjny/ oraz do pacjentów z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV/wniosek komisyjny/. • w ocenie stopnia włóknienia można uwzględnić wynik badania elastograficznego, wykonywanego techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w Kpa, w przypadku p/wskazań do wykonania biopsji wątroby, • należy szczególnie w klinice monitorować skuteczność leczenia, działania niepożądane i śmiertelność. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Ponadto, Rada sugeruje utworzenie wspólnego programu leczenia WZW C dla wszystkich terapii refundowanych ze środków publicznych w Polsce. <u>Uzasadnienie:</u> Omawiany program lekowy dotyczy terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1 lekami należącymi do grupy środków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Dodatkowo może być dołączana Ribawiryina u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. W chwili obecnej jako terapia pierwszego rzutu stosowany jest schemat dwu lub trójlekowy oparty na INF PEG alfa. Zmiany dotyczące kwalifikacji pacjentów do tego programu, zaproponowane przez Radę, dają szansę na leczenie w pierwszej	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Harvoni (ledipaswir, sofosbuwir), tabletki powlekane, ledipaswir – 90 mg, sofosbuwir – 400 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Harvoni w ocenianym wskazaniu. Dotychczas prowadzone badania bazują na punkcie końcowym związanym z brakiem wirerii we krwi pacjenta po zdefiniowanym czasie od zakończenia leczenia (12 / 24 tyg.), oznaczanym jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej - SVR. Wyniki analizy efektywności klinicznej, opartej na badaniach bez grupy kontrolnej, zaprojektowanych wyłącznie w celu oceny schematów podawania leku, wskazują, że w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych odsetek pacjentów uzyskujących SVR po 12 tyg. leczenia wyniósł 93%-100%. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SVR 12 wyniósł 70%-100%. W badaniu ELECTRON przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z marskością oraz całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek wyniósł 70%. Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy niewystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest także danych wskazujących na wpływ ocenianej terapii na kliniczne punkty końcowe (clinical end points), takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. Wskazać należy, że populacja w przedstawionych dowodach naukowych nie pokrywała się z tą, w której lek miałby być w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej. Ponadto czas obserwacji w przytoczonych badaniach jest stosunkowo krótki. Zastosowanie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka co prawda istotnie wpływa na obniżenie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Harvoni – w pierwszym roku refundacji zastosowanie RSS redukuje koszty do poziomu około 17% kosztów pierwotnych – jednak budowa zaproponowanego instrumentu nie zmniejsza niepewności płatnika co do rzeczywistych wydatków związanych z pozytywną decyzją

		<p>kolejności osobom, które z różnych powodów nie mogły otrzymać schematu leczenia opartego na interferonie. Jest to zgodne i interwencjami rekomendowanymi w wytycznych praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu - Polska Grupy Ekspertów HCV z roku 2015, EASL 2015, AASLD/IDSA 2014, WHO 2014.</p> <p>Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Harvoni w populacji pacjentów z wirusem HCV, genotyp 1 (3 badania fazy 3 i trzy badania fazy 2). W tych badaniach klinicznych umiarkowanej jakości w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną mierzoną po 12 tyg. leczenia (SVR) wyniósł 93%-100%. W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SVR 12, wyniósł 70%-100%. W badaniu ELEKTRON przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów z marskością oraz całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii, odsetek wyniósł 70%. Nie przedstawiono żadnych badań dokumentujących skuteczność praktyczną. Obserwacje dokonane w warunkach badania klinicznego, przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym wymagają weryfikacji w tzw. „reality life”, aby móc ocenić rzeczywiste, długofalowe pozytywne skutki leczenia. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnymi komparatorami. Dodatkowo, wszystkie dostępne dla leku Harvoni badania III fazy zaprojektowano wyłącznie w celu oceny schematów podawania leku, natomiast w żadnym nie zaplanowano grupy kontrolnej, która otrzymywałaby standardowe leczenie, co uniemożliwiło przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Analiza wnioskodawców zawiera szereg uchybień, w tym nieprawidłowo oszacowano populację pacjentów oczekujących na leczenie oraz odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej, a ceny komparatorów nie stanowią rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika. Nie uwzględniono populacji z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV i niedoszacowano wydatków płatnika w kolejnych latach. Produkt leczniczy Harvoni nie jest finansowany w 24 krajach, w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii z ograniczeniami, w pozostałych 5 krajach zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski. Rada nie akceptuje RSS (...) dla wnioskowanej technologii (...). Ze względu na badania naukowe co najwyżej średniej jakości, krótkotrwałość obserwacji i małą liczebność grup, konieczna jest ponowna ocena wnioskowanej technologii po 2 latach. Bardzo wskazane jest połączenie obecnych i przyszłych programów leczenia WZW C w jeden program lekowy „Leczenie WZW typu C”.</p>	<p>refundacyjną. W przypadku leczenia WZW C istotne jest uzależnienie finansowania przedmiotowych terapii od odpowiedzi na leczenie w oparciu o SVR12 i/lub SVR24 uzyskany w praktyce klinicznej. Ponadto, w opinii Prezesa na dalsze wnioskowanie o zasadności stosowania i finansowania przedmiotowych terapii wpływ może mieć fakt planowania na drugą połowę 2015 r. przygotowania raportu dotyczącego nowych terapii w leczeniu zakażeń wirusem HCV w ramach EUnetHTA rapid assessment (REA). Ocenie mają być poddane następujące leki: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir i ledaspiwir, ombitaswir, parytaprewir, rytonawir and dazabuwir i/lub kombinacje tych produktów.</p>
--	--	--	---

Daklinza			
<p>w sprawie oceny leku Daklinza (dichlorowodorku daklataswiru), EAN: 5909991184971, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 56/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Daklinza (dichlorowodorek daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bezinterferonowa terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby pozwala na skuteczne leczenie etiotropowe – trwałą odpowiedź wirusologiczną. Brak jest jednak dowodów pochodzących z badań randomizowanych z długim okresem obserwacji pozwalających określić w sposób bezpośredni wpływ nowych terapii na ograniczenie występowania raka wątroby i/lub śmiertelności całkowitej. Wg większości autorów trwała odpowiedź wirusologiczna stanowi jednak akceptowalny punkt końcowy dla oceny skuteczności nowych interwencji. Ograniczonej jakości i ilości badania kliniczne, prowadzone w większości na małych liczebnie populacjach innych niż europejska, których wyniki dostępne są w części wyłącznie w postaci doniesień abstraktowych, wskazują z umiarkowanym prawdopodobieństwem na skuteczność bezinterferonowej terapii daklataswirum w skojarzeniu z (...). Skuteczność tego skojarzenia wydaje się jednak co najwyżej nie większa, lub mniejsza, od alternatywnych schematów terapii bezinterferonowej. (...) Zgodnie z wynikami analizy opłacalności kosztowej, przy przyjęciu proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, stosowanie leczenia opartego na daklataswirze jest kosztowo-opłacalne. Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej terapii bezinterferonowej niesie jednak ze sobą szczególnie duże obciążenie dla budżetu państwa publicznego. W przypadku przedkładanego programu zastrzeżenia dotyczące instrumentu dzielenia ryzyka obejmują między innymi konieczność finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z (...).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza (dichlorowodorek daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, wskazuje, że wyniki badań i analiz nie stanowią uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza. Wątpliwości budzi jakość przedstawionych dowodów naukowych. Wnioskowana terapia została bezpośrednio oceniona w porównaniu z terapią trójlekową z badaniu przeprowadzonym w populacji N=230 pacjentów, opublikowanym jako abstrakt/doniesienie konferencyjne, z metodyką ocenioną nisko (na 1 pkt w skali Jadad), w którym zauważa się nierówny udział pacjentów z poszczególnymi typami włóknienia wątroby, a badanie trwało 24 tygodnie. Porównania z terapią dwulekową mają podobne ograniczenia metodyczne. W związku z umieszczeniem w nowym obwieszczeniu wchodzącym w życie 1 lipca 2015 roku programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) – Załącznik B.71 do obwieszczenia” dostępne będą inne technologie bezinterferonowe. Czas obserwacji w przytoczonych badaniach jest stosunkowo krótki. Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku.</p>
Sovaldi			
<p>w sprawie oceny leku Sovaldi (sofosbuwir), EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sovaldi (sofosbuwir), tabletki powlekane 400 mg kod EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”,</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Opiniowany program lekowy dotyczy leczenia przewlekłego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sovaldi, sofosbuwir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek, kod EAN: 5391507140975, w ramach programu lekowego: „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p>

<p>wątroby typu C z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV, ICD-10 B.18.2”</p>	<p>Rekomendacja nr 57/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>zapalenia wątroby u osób dorosłych wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, z genotypem 2, 3, 4, 5, lub 6 HCV z objawami włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a (lub bez objawów włóknienia przy lokalizacji pozawątrobowej) przy pomocy sofosbuwiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa (pegIFNα) oraz rybawiryną (RBV) lub w skojarzeniu z rybawiryną przy nietolerancji pegylowanego interferonu alfa. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości porównujących w sposób bezpośredni leczenie zakażenia HCV z genotypem 2 lub 3 przy pomocy sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową oraz względem PLC wykazano, że zastosowanie sofosbuwiru wiąże się z istotnie wyższą szansą uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), po 12 tygodniach leczenia (odpowiednio u 97 i 93% pacjentów). W przypadku pozostałych genotypów wirusa (4, 5 i 6) brak jest badań porównujących bezpośrednio sofosbuwir ze standardową terapią dwulekową (z wykorzystaniem pegIFNα oraz RBV) a uzyskane wyniki pochodzą z analiz pośrednich. Wyniki tych porównań wskazują, że także w tym przypadku stosowanie sofosbuwiru pozwala na uzyskanie SVR u wysokiego odsetka pacjentów (u ponad 90% wśród pacjentów nieleczonych i u ponad 80% z niepowodzeniem dotychczasowej terapii). Brak jest danych wskazujących na wpływ terapii sofosbuwirem na pierwszorzędowe punkty końcowe: włóknienie wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. Profil bezpieczeństwa terapii trójlekowej z wykorzystaniem sofosbuwiru w skojarzeniu z PegIFNα i RBV, w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFNα+RBV) jest podobny i nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych. Natomiast terapia dwulekowa z wykorzystaniem sofosbuwiru i RBV w porównaniu z dwulekowym leczeniem standardowym (PegIFNα+RBV) charakteryzuje się nieco korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii z uwzględnieniem proponowanego RSS jest efektywne kosztowo we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów. Rada nie akceptuje (...). RSS dla wnioskowanej technologii (...). Analiza wpływu na budżet wykazała, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym inkrementalnym wzrostem wydatków budżetowych, wynoszących (...) (z RSS) w pierwszym roku refundacji i (...) (z RSS) kolejnych latach refundacji. Finansowanie wnioskowanej technologii jest rekomendowane przez HAS, PBAC a także przez SMC, CADTH, PTAC, NICE (jednakże w tych przypadkach z ograniczeniami). Ze względu na większość badań naukowych co najwyżej średniej jakości, krótkotrwałość obserwacji i małą liczebność grup, zwłaszcza w niektórych genotypach, konieczna jest ponowna ocena wnioskowanej technologii po 2 latach. Bardzo wskazane jest połączenie obecnych i przyszłych programów leczenia WZW C w jeden program lekowy „Leczenie WZW typu C”.</p>	<p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i ograniczenia analiz wnioskodawcy, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją sofosbuwiru w ocenianym wskazaniu. Doświadczenia kliniczne z ocenianym lekiem są stosunkowo krótkie. Dotychczas prowadzone badania bazują na punkcie końcowym związanym z brakiem wirerii we krwi pacjenta po zdefiniowanym czasie od zakończenia leczenia (12 / 24 tyg.), oznaczanym jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej - SVR. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości porównujących w sposób bezpośredni leczenie zakażenia HCV z genotypem 2 lub 3 przy pomocy sofosbuwiru z dwulekową terapią standardową oraz względem PLC wykazano, że zastosowanie sofosbuwiru wiąże się z istotnie wyższą szansą uzyskania SVR, po 12 tygodniach leczenia (odpowiednio u 97 i 93% pacjentów). W przypadku pozostałych genotypów wirusa (4, 5 i 6) brak jest badań porównujących bezpośrednio sofosbuwir ze standardową terapią dwulekową (z wykorzystaniem pegIFNα oraz RBV) a uzyskane wyniki pochodzą z analiz pośrednich, wskazujących, że stosowanie sofosbuwiru pozwala na uzyskanie SVR u wysokiego odsetka pacjentów (u ponad 90% wśród pacjentów nieleczonych i u ponad 80% u pacjentów z niepowodzeniem dotychczasowej terapii). Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy nie wystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest także danych wskazujących na wpływ sofosbuwiru na kliniczne punkty końcowe (clinical endpoints), takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. W kontekście możliwego nawrotu / reinfekcji dane dla sofosbuwiru pozostają niejednoznaczne, nie tylko z uwagi na rozbieżności pomiędzy danymi źródłowymi a tymi prezentowanymi przez wnioskodawcę, ale także z uwagi na sposób ich prezentacji, który nie rozgraniczał nawrotu od braku uzyskania SVR. Wskazać należy, że populacja w przedstawionych dowodach naukowych nie pokrywała się z tą, w której lek miałby być refundowany, w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej. Zaproponowany instrument podziału ryzyka istotnie wpływa na efektywność kosztową wnioskowanej technologii medycznej i obniżenie wydatków płatnika związanych z refundacją leku Sovaldi, jednak jego budowa nie redukuje niepewności płatnika dotyczących rzeczywistych wydatków związanych z pozytywną decyzją refundacyjną, natomiast brak zastosowania RSS czyni ocenianą technologię w wybranych porównaniach kosztowo nieefektywną. W przypadku leczenia WZW C, wobec powyższych wątpliwości istotne jest uzależnienie finansowania przedmiotowych terapii od odpowiedzi na leczenie w oparciu o SVR12 i/lub SVR24 uzyskany w praktyce klinicznej. Ponadto, w opinii Prezesa wpływ na dalsze wnioskowanie o zasadności stosowania i finansowania</p>
---	---	--	---

			przedmiotowych terapii może mieć fakt planowania na drugą połowę 2015 r. przygotowania raportu dotyczącego oceny nowych terapii w leczeniu zakażeń wirusem HCV w ramach EUnetHTA rapid assessment (REA). Ocenie mają być poddane następujące leki: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir i ledaspiwir, ombitaswir, parytaprewir, rytonawir and dazabuwir i/lub kombinacje tych produktów.
Viekirax			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2” we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006888, stosowanego w ramach programu lekowego</p> <p>„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w punkcie 1.1 w kryteriach kwalifikacji do programu należy zaznaczyć, że warunki 1, 2, 3 i 4 powinny być spełnione łącznie, • w punkcie 1.1.3 (Świadczeniobiorcy) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „włóknienie wątroby przynajmniej na poziomie 3 w pięciostopniowej skali (0-4), oceniane przy pomocy elastografii wątroby, wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsji wątroby”, • w punkcie 1.15 (Badania diagnostyczne ...) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „Badania określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecana jest elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające”. • Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wielkość proponowanego RSS nie powoduje znaczących zmian w efektywności kosztowej terapii, szczególnie w podgrupie pacjentów dotychczas nieleczonych. Wskazana jest modyfikacja instrumentu podziału ryzyka w sposób 	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" w zaproponowanym kształcie. Pomimo optymistycznych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem komparatorów, wydatki prognozowane w analizie wpływu na budżet wskazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii w zaproponowanej populacji docelowej spowoduje znaczący wzrost kosztów inkrementalnych terapii WZW C, co może przekraczać możliwości budżetowe płatnika publicznego. Jednocześnie wskazać należy, że dokonane obserwacje w warunkach badania klinicznego, przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, opublikowane w ograniczonym zakresie dowody naukowe (i raporty z badań) stanowią niewystarczający dowód, aby uzasadnić finansowanie terapii w populacji opisanej warunkami wnioskowanego programu lekowego w ramach prognozowanego wpływu na budżet. Podnieść jednocześnie należy argument, że wysokie koszty terapii w większym stopniu konsumują zasoby finansowe, które są konieczne dla sfinansowania leczenia pacjentów, także tych oczekujących na leczenie. Wyniki dla trzymiesięcznego okresu SVR są bardzo obiecujące, ale niemniej istotną kwestią jest również ocena trwałości uzyskanego punktu końcowego i oddalenia nawrotu choroby (ponownego wzrostu wirerii) w czasie dłuższym niż 12 tygodniowy, który jest wskazywany w przedłożonych analizach. Z uwagi na fakt, że wirusowe zapalenie wątroby typu C jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno w kontekście społecznym, jak i indywidualnego pacjenta, istotne będzie w dalszej ocenie określenie jaka wielkość efektu zdrowotnego zdefiniowana jako czas utrzymywania się SVR będzie uzasadniać finansowanie terapii. Z jednoczesnym</p>

		<p>umożliwiający osiągnięcie poziomu efektywności kosztowej w analizowanych podgrupach.nW związku z bardzo znacznym wzrostem wydatków, związanych z refundacją wnioskowanej technologii, Rada sugeruje ograniczenie populacji docelowej, np. do pacjentów, u których zastosowanie klasycznych schematów (dwu- i trójlekowych), opartych na IFN nie jest możliwe z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności wcześniejszej terapii lub do pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 3.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>1. Opiniowany program lekowy dotyczy terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 z objawami włóknienia wątroby oraz u osób, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem, bez względu na stopień zaawansowanie włóknienia. Proponowana terapia obejmuje stosowanie leków należących do grupy środków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Natomiast w chwili obecnej, jako terapia pierwszego rzutu, stosowany jest schemat dwulekowy, oparty na pegylowanym interferonie alfa oraz rybawirynie, zarówno w genotypie 1 jak i 4. W przypadku niepowodzenia terapii, możliwe jest zastosowanie schematu trójlekowego z wykorzystaniem telapreviru lub bocepreviru,</p> <p>jednakże jedynie u pacjentów z genotypem 1. W przypadku genotypu 4, opcją terapeutyczną pozostaje jedynie leczenie objawowe lub stosowanie interferonu naturalnego. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi EASL, 2015, w leczeniu pacjentów z zapaleniem wątroby wywołanym HCV, nie rekomenduje się stosowania schematów terapeutycznych dwulekowych, opartych na interferonie i rybawirynie, także w skojarzeniu z lekami z grupy DAA I generacji. Jednocześnie dopuszcza się stosowanie wymienionych schematów w niedostępności leków wchodzących w schematy terapii bezinterferonowej.</p> <p>2. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości wykazano, że terapia z wykorzystaniem schematów bezinterferonowych jest znacząco skuteczniejsza od terapii dwu- i trójlekowych opartych na interferonie, z wykorzystaniem telapreviru. Nowe schematy (porównania pośrednie, z wyjątkiem nieopublikowanych badań MALACHITE 1 i 2) pozwalają na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) sięgającą (w zależności od genotypu wirusa) od 95 do 100% chorych, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (Feld, 2014 – SAPPHIRE 1; Ferenci 2014 – PEARL 3; Ferenci 2014 – PEARL 4; Poordad 2014 - TURQUOISE II); jak i w przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej (Zeuzem, 2014 – SAPPHIRE 2; Andreone 2014 – PEARL 2; Poordad 2014 - TURQUOISE II; Luo 2014 - MALACHITE 1 i 2). Biorąc pod uwagę fakt bardzo niskiego</p>	<p>uwzględnieniem faktu, że WZW C jest chorobą zakaźną i wzrost wiremii nie zawsze musi demonstrować nawrót choroby.</p>
--	--	---	--

		<p>odsetka nawrotów zakażenia w grupie osób leczonych z wykorzystaniem tych schematów, wskazuje to na praktyczne wyleczenie pacjentów. Należy zauważyć, że terapia ta zapewnia znacząco wyższą skuteczność, niż tradycyjny schemat dwulekowy oparty na pegylovanym interferonie i rybawirynie, dla której SVR wynosiła około 50% dla HCV z genotypem 1 i około 60% dla HCV z genotypem 4, a także schemat trójlekowy z udziałem telapreviru lub bocepreviru (SVR wynoszący około 65–75%). Według wytycznych EASL (2015), zastosowanie dotychczasowego schematu dwulekowego i trójlekowego jest akceptowalne jedynie warunkowo, do czasu dostępności schematów bezinterferonowych.</p> <p>3. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w części analizowanych podgrup nie jest efektywne kosztowo (w szczególności w podgrupach wcześniej nieleczonych pacjentów). Analiza wpływu na budżet wykazała, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej technologii wiąże się z bardzo znacznym inkrementalnym wzrostem wydatków budżetowych, wynoszących w pierwszym roku refundacji (z RSS) i stabilizującym się w kolejnych latach refundacji na poziomie około (z RSS). Proponowana terapia jest kosztowo efektywna tylko w niektórych subpopulacjach pacjentów. Proponowany instrument podziału ryzyka nie wpływa znacząco na poziom efektywności kosztowej. Pomimo jednoznacznej pozycji wnioskowanej technologii w rekomendacjach klinicznych, technologia ta jest dotychczas refundowana ze środków publicznych jedynie w Szwajcarii w ograniczonej populacji pacjentów z włóknieniem w stopniu F3 i F4.</p> <p>4. Odnosząc się do wątpliwości związanych z zastosowaniem biopsji wątroby, jako badania weryfikującego stopień włóknienia, Rada stwierdza, że biopsja wątroby przez wiele lat była standardowym badaniem, pozwalającym na ocenę aktywności i histologicznej progresji przewlekłego zapalenia wątroby. Według aktualnych zaleceń (EASL, 2015), w celu oceny progresji choroby oraz nasilenia włóknienia powinny być wykorzystywane metody nieinwazyjne, ze szczególnym uwzględnieniem elastografii. Ocena metodami nieinwazyjnymi powinna uwzględniać łączne zastosowanie markerów surowiczych, a także badań obrazowych (AASLD, 2014; CASL, 2015). Wykonanie biopsji powinno być rozważane w przypadkach wątpliwych diagnostycznie, jak również w przypadku podejrzenia etiologii mieszanej (np. towarzyszącej infekcji HBV czy choroby autoimmunologicznej). Metody nieinwazyjne zapewniają odpowiednią czułość w różnicowaniu obecności i nieobecności marskości, natomiast mają mniejszą czułość w zakresie różnicowania pomiędzy poszczególnymi stopniami nasilenia włóknienia (EASL 2015). Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na temat wnioskowanej technologii jednoznacznie popierają jej finansowanie ze środków publicznych.</p>	
Exviera			
W sprawie objęcia	Stanowisko Rady	Zalecenia:	Zalecenia:

<p>refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)"</p>	<p>Przejrzystości nr 58/2015 z dnia 7 maja 2015 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Exviera (dazabuwir), tabletki powlekane, kod EAN: 8054083006499, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady: • w punkcie 1.1 w kryteriach kwalifikacji do programu należy zaznaczyć, że warunki 1, 2, 3 i 4 powinny być spełnione łącznie, • w punkcie 1.1.3 (Świadczeniobiorcy) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „włóknienie wątroby przynajmniej na poziomie 3 w pięciostopniowej skali (0-4), oceniane przy pomocy elastografii wątroby, wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsji wątroby”, • w punkcie 1.15 (Badania diagnostyczne ...) Rada proponuje zmienić istniejący zapis na: „Badania określające zaawansowanie włóknienia wątroby – zalecana jest elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające”. • Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wielkość proponowanego RSS nie powoduje znaczących zmian w efektywności kosztowej terapii, szczególnie w podgrupie pacjentów dotychczas nieleczonych. Wskazana jest modyfikacja instrumentu podziału ryzyka w sposób umożliwiający osiągnięcie poziomu efektywności kosztowej w analizowanych podgrupach. • W związku z bardzo znaczącym wzrostem wydatków, związanych z refundacją wnioskowanej technologii, Rada sugeruje ograniczenie populacji docelowej, np. do pacjentów, u których zastosowanie klasycznych schematów (dwu- i trójlekowych), opartych na IFN nie jest możliwe z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności wcześniejszej terapii lub do pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 3.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>1. Opiniowany program lekowy dotyczy terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem zapalenia wątroby typu C, w populacji dorosłych pacjentów z genotypem 1 lub 4 z objawami włóknienia wątroby oraz u osób, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancja wcześniejszej terapii interferonem, bez względu na stopień zaawansowania włóknienia. Proponowana terapia obejmuje stosowanie leków należących do grupy środków o</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dazabuwir, tabletki powlekane, EAN 8054083006499, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, EAN 8054083006888, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)" przy wnioskowanych warunkach objęcia refundacją. Pomimo optymistycznych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem komparatorów, wydatki prognozowane w analizie wpływu na budżet wskazują, że objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii w zaproponowanej populacji docelowej spowoduje znaczący wzrost kosztów inkrementalnych terapii WZW C, co może przekraczać możliwości budżetowe płatnika publicznego. Jednocześnie wskazać należy, że dokonane obserwacje w warunkach badania klinicznego, przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, opublikowane w ograniczonym zakresie dowody naukowe (i raporty z badań) stanowią niewystarczający dowód, aby uzasadnić finansowanie terapii w populacji opisanej warunkami wnioskowanego programu lekowego w ramach prognozowanego wpływu na budżet. Podnieść jednocześnie należy argument, że wysokie koszty terapii w większym stopniu konsumują zasoby finansowe, które są konieczne dla sfinansowania leczenia pacjentów, także tych oczekujących na leczenie. Wyniki dla trzymiesięcznego okresu SVR są bardzo obiecujące, ale niemniej istotną kwestią jest również ocena trwałości uzyskanego punktu końcowego i oddalenia nawrotu choroby (ponownego wzrostu wirerii) w czasie dłuższym niż 12 tygodniowy, który jest wskazywany w przedłożonych analizach. Z uwagi na fakt, że wirusowe zapalenie wątroby typu C jest istotnym problemem zdrowotnym zarówno w kontekście społecznym, jak i indywidualnego pacjenta, istotne będzie w dalszej ocenie określenie jaka wielkość efektu zdrowotnego zdefiniowana jako czas utrzymywania się SVR będzie uzasadniać finansowanie terapii. Z jednoczesnym uwzględnieniem faktu, że WZW C jest chorobą zakaźną i wzrost wirerii nie zawsze musi demonstrować nawrót choroby.</p>
---	---	---	---

		<p>bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Natomiast w chwili obecnej, jako terapia pierwszego rzutu, stosowany jest schemat dwulekowy, oparty na pegylovanym interferonie alfa oraz rybawirynie, zarówno w genotypie 1 jak i 4. W przypadku niepowodzenia terapii, możliwe jest zastosowanie schematu trójlekowego z wykorzystaniem telaprewiru lub bocepreviru, jednakże jedynie u pacjentów z genotypem 1. W przypadku genotypu 4, opcją terapeutyczną pozostaje jedynie leczenie objawowe lub stosowanie interferonu naturalnego. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi EASL, 2015, w leczeniu pacjentów z zapaleniem wątroby wywołanym HCV, nie rekomenduje się stosowania schematów terapeutycznych dwulekowych, opartych na interferonie i rybawirynie, także w skojarzeniu z lekami z grupy DAA I generacji. Jednocześnie dopuszcza się stosowanie wymienionych schematów w niedostępności leków wchodzących w schematy terapii bezinterferonowej. 2. W badaniach klinicznych umiarkowanej i wysokiej jakości wykazano, że terapia z wykorzystaniem schematów bezinterferonowych jest znacząco skuteczniejsza od terapii dwu- i trójlekowych opartych na interferonie, z wykorzystaniem telaprewiru. Nowe schematy (porównania pośrednie, z wyjątkiem nieopublikowanych badań MALACHITE 1 i 2) pozwalają na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) sięgającą (w zależności od genotypu wirusa) od 95 do 100% chorych, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (Feld, 2014 – SAPPHIRE 1; Ferenci 2014 – PEARL 3; Ferenci 2014 – PEARL 4; Poordad 2014 - TURQUOISE II); jak i w przypadku nieskuteczności terapii dwulekowej (Zeuzem, 2014 – SAPPHIRE 2; Andreone 2014 – PEARL 2; Poordad 2014 - TURQUOISE II; Luo 2014 - MALACHITE 1 i 2). Biorąc pod uwagę fakt bardzo niskiego odsetka nawrotów zakażenia w grupie osób leczonych z wykorzystaniem tych schematów, wskazuje to na praktyczne wyleczenie pacjentów. Należy zauważyć, że terapia ta zapewnia znacząco wyższą skuteczność, niż tradycyjny schemat dwulekowy oparty na pegylovanym interferonie i rybawirynie, dla której SVR wynosiła około 50% dla HCV z genotypem 1 i około 60% dla HCV z genotypem 4, a także schemat trójlekowy z udziałem telaprewiru lub bocepreviru (SVR wynoszący około 65–75%). Według wytycznych EASL (2015), zastosowanie dotychczasowego schematu dwulekowego i trójlekowego jest akceptowalne jedynie warunkowo, do czasu dostępności schematów bezinterferonowych. 3. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii w części analizowanych podgrup nie jest efektywne kosztowo (w szczególności w podgrupach wcześniej nieleczonych pacjentów). Analiza wpływu na budżet wykazała, że rozpoczęcie finansowania wnioskowanej technologii wiąże się z bardzo znacznym inkrementalnym wzrostem wydatków budżetowych, wynoszących w pierwszym roku refundacji (z RSS) i stabilizującym się w kolejnych latach refundacji na poziomie około (z RSS). Proponowana terapia jest kosztowo efektywna tylko w niektórych subpopulacjach pacjentów.</p>	
--	--	--	--

		<p>Proponowany instrument podziału ryzyka nie wpływa znacząco na poziom efektywności kosztowej. Pomimo jednoznacznej pozycji wnioskowanej technologii w rekomendacjach klinicznych, technologia ta jest dotychczas refundowana ze środków publicznych jedynie w Szwajcarii w ograniczonej populacji pacjentów z włóknieniem w stopniu F3 i F4. 4. Odnosząc się do wątpliwości związanych z zastosowaniem biopsji wątroby, jako badania weryfikującego stopień włóknienia, Rada stwierdza, że biopsja wątroby przez wiele lat była standardowym badaniem, pozwalającym na ocenę aktywności i histologicznej progresji przewlekłego zapalenia wątroby. Według aktualnych zaleceń (EASL, 2015), w celu oceny progresji choroby oraz nasilenia włóknienia powinny być wykorzystywane metody nieinwazyjne, ze szczególnym uwzględnieniem elastografii. Ocena metodami nieinwazyjnymi powinna uwzględniać łączne zastosowanie markerów surowiczych, a także badań obrazowych (AASLD, 2014; CASL, 2015). Wykonanie biopsji powinno być rozważane w przypadkach wątpliwych diagnostycznie, jak również w przypadku podejrzenia etiologii mieszanej (np. towarzyszącej infekcji HBV czy choroby autoimmunologicznej). Metody nieinwazyjne zapewniają odpowiednią czułość w różnicowaniu obecności i nieobecności marskości, natomiast mają mniejszą czułość w zakresie różnicowania pomiędzy poszczególnymi stopniami nasilenia włóknienia (EASL 2015).Wszyscy eksperci kliniczni poproszeni o opinię na temat wnioskowanej technologii jednoznacznie popierają jej finansowanie ze środków publicznych.</p>	
--	--	---	--

Źródło: www.aotm.gov.pl <http://www.aotm.gov.pl/bi>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. *chronic viral hepatitis C*). Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne.

Epidemiologia

Zgodnie z wynikami opublikowanych w roku 2011 największych polskich badań epidemiologicznych poświęconych zakażeniu HCV (*Flisiak 2011*) przeciwciała anty-HCV są stwierdzane u 1,9% populacji, z czego HCV RNA jest obecne u 31%. Oznacza to całkowitą szacowaną liczbę około 200 tys. osób wykazujących aktywne zakażenie HCV, wyrażone obecnością HCV RNA, które z racji historii naturalnej zakażenia należy uznać za osoby z przewlekłym WZW C. Według danych Państwowego Zakładu Higieny roczna liczba wykrytych i zareportowanych przypadków (nie jest to równoznaczne z liczbą zachorowań) wynosiła w roku 2014 około 3550. Nieśpójność tych danych jest wynikiem utajonego przebiegu choroby ujawniającej się klinicznie dopiero w zaawansowanym stadium. Powoduje to że w przypadku braku programu wczesnego wykrywania zakażenia lub choroby rozpoznanie jest możliwe wyłącznie poprzez przypadkowe badanie laboratoryjne lub po wystąpieniu jawnej klinicznie późnej postaci choroby.

Przeprowadzona ostatnio wielośrodkowa analiza obejmująca 14 651 chorych diagnozowanych w latach 2003–2012, przeprowadzona w 22 polskich ośrodkach leczących chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, umożliwiła właściwą ocenę rozkładu genotypów HCV w Polsce. Stwierdzono zdecydowaną dominację genotypu 1, który występował u 79% badanych, gdy tymczasem genotyp 3 u 14%, a 4 u 5%. Genotypy 2 i 6 występowały sporadycznie, a genotyp 5 nie był nigdy zidentyfikowany. Możliwa do przeprowadzenia u 1411 chorych analiza subgenotypów w zakażeniach genotypem 1 wykazała zdecydowaną dominację 1b, który stwierdzano u 98% badanych. Na przestrzeni 10 lat częstość zakażeń genotypem 1 w Polsce wykazywała tendencję wzrostową z 72% do 86% (*Flisiak 2013*). Jednocześnie obserwowano zróżnicowanie geograficzne polegające na najwyższej częstości występowania genotypu 1 w województwie łódzkim (89%) i śląskim (87%) przy jednoczesnym najrzadszym na Podlasiu (68%) i Mazurach (62%). Jednocześnie w Polsce północno-wschodniej odnotowano najwyższą częstość występowania zakażeń genotypem 3 (23–28%).

Tabela 2. Zróżnicowanie geograficzne genotypów HCV w poszczególnych województwach Polski (%)

województwo	Genotyp HCV						
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	mieszany
Warmińsko Mazurskie (Giżycko), n=153	62,0	0	28,1	8,5	0	0	1,3
Podlaskie (Białystok), n=1040	68,2	0	23	8,6	0	0,1	0
Kujawsko-pomorskie (Bydgoszcz, Toruń), n=2550	75,2	0	12,8	11,7	0	0	0,2
Dolnośląskie (Wrocław), n=281	76,1	0,3	18,5	4,3	0	0,1	0,7
Mazowieckie (Warszawa), n=2495	76,6	0,4	12,5	4,7	0	0	5,7
Pomorskie (Gdańsk), n=1110	79,1	0,3	13,8	5,2	0	0,6	0
Zachodniopomorskie (Szczecin), n=792	80,5	0	16,2	2,5	0	0	0,7
Świętokrzyskie (Kielce), n=1463	81,5	0	14,8	1,8	0	0	1,8
Lubelskie (Lublin), n=256	82,8	0	9,6	1,1	0	1,1	5
Wielkopolskie (Poznań), n=2578	85	0,1	10,5	3,1	0	0	1
Śląskie (Chorzów), n=279	86,7	0,3	11,8	1	0	0	0
Małopolskie (Kraków), n=277	89,2	0,7	7,9	2,2	0	0	0
Łódzkie (Łódź), n=1377	89,2	0	9	1,8	0	0	0
Polska, n=14 651	79,4	0,1	13,8	4,9	0	0,09	1,6

Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zakażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%).

W najnowszym badaniu Polskiej Grupy Ekspertów HCV zidentyfikowano jako statystycznie istotne czynniki ryzyka zakażenia: częste hospitalizacje, transfuzje krwi przed rokiem 1992 oraz przyjmowanie dożylnych narkotyków (Flisiak 2011). Zwiększone ryzyko zakażenia HCV dotyczy osób poddawanych częstym hospitalizacjom, zwłaszcza jeżeli jest to związane z hemodializami. Zagrożenie w tej populacji chorych uległo znaczącemu zmniejszeniu dzięki wprowadzeniu odpowiednich procedur epidemiologicznych. Wśród aktualnie diagnozowanych zakażeń HCV zaledwie 2% nastąpiło w wyniku hemodializy. Jednak problem ten jest ważny, gdyż dotyczy zwykle chorych oczekujących na przeszczep nerki, z ograniczeniami terapii anty-HCV. Ryzyko zakażenia drogą seksualną jest minimalne, ale nie można go wykluczyć zwłaszcza u osób często zmieniających partnerów. Według różnych badań u osób pozostających przez wiele lat w związku z zakażonym partnerem ryzyko zakażenia HCV wynosi od 0,04% do 1,5% rocznie.

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingot 2007). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (Strader 2005). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60%.

Źródło: Szczeklik 2011, Chlabicz 2008; Stańczak 1999; Ingot 2007; Strader 2005; Soriano 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012 i AOTM-OT-4351-35/2014; Korespondencja z ekspertami

Etiologia i patogeneza

Przyczyną WZW-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny *Flaviviridae*. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki 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, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie HIV). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną.

Źródło: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Flisiak 2010; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

Obraz kliniczny

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczk z towarzyszącymi objawami wirusowej infekcji ogólnoustrojowej, takim jak osłabienie, obniżone łaknienie, nudności, wzdęcia, słabo nasilone bóle w prawym podżebrzu. Przypadki nadostrego lub piorunującego zapalenia HCV są sporadyczne (<1%).

Pierwszymi objawami przewlekłego WZW-C są często takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauda, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczylniki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony.

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-C dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Flisiak 2010; Shepard 2005; Raport AOTM-RK-4351-2/2012

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 oraz nasilenia samego zapalenia.

Wśród nich należy wymienić specjalnie zaprojektowane skale dla pacjentów zakażonych HCV, m.in. skalę Metavir oraz skalę Scheuer'a. Poniżej przedstawiono opis skali Scheuer'a oraz skali Metavir.

Tabela 3. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuera

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	Umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przęsłowa	marskość

Tabela 4. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

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

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 potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na aktywne zakażenie. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW-C rozpoznaje się, gdy potwierdzona zostanie obecność RNA HCV we krwi przez okres powyżej 6 miesięcy, a w biopsji wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne. W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekle zakażonych.

W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa, co wraz z poziomem wiremii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie czasu jego trwania. Obecnie poszukuje się kolejnych parametrów, które pozwoliłyby na dokładniejsze przewidywanie odpowiedzi wirusologicznej. Wśród innych parametrów wymienia się wiek pacjentów, stopień zwłóknienia wątroby, otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wiremii (Chayama 2011).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokina, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz. W polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T

(Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917. Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczekliki A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.*
Chayama 2011; Ge 2009; Suppliah 2009; Baszczuk 2012; Raport AOTM-RK-4351-2/2012.

Leczenie i cele leczenia

Pacjenci zakażeni wirusem HCV powinni mieć dostęp do skutecznej terapii, która w ramach bezpieczeństwa zdrowotnego, może prowadzić do trwałej eliminacji wirusa HCV z populacji.

Postępowanie ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe 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. Standardowym leczeniem zakażenia genotypem 1 HCV osób dorosłych jest terapia trójlekowa z zastosowaniem PegIFN alfa i RBV oraz inhibitora proteazy (BOC, SMV lub TVR). Zakażenia innymi genotypami HCV u dorosłych i wszystkimi genotypami HCV u dzieci (po ukończeniu 3 roku życia) leczymy rutynowo terapią dwulekową PegIFN alfa i RBV (Halota 2014). Zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2015, które są najbardziej dostosowane do polskich realiów został opisany w rekomendacjach klinicznych niniejszej AWA.

Źródło: Szczekliki A., Interna Szczekliki. *Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2014, Halota 2014.*

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR ma wpływ zdolność chorej osoby do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczanie zakażenia. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirerii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

Źródło: Szczekliki A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011; Raport AOTM-RK-4351-2/2012; Ge 2009; Martinot-Peignoux 1995*

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Olysio, kapsułki twarde po 150 mg, 7 kapsulek, EAN: 5909991142360
Substancja czynna	symeprewir
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości Ki wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Źródło: ChPL Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.06.2014 r.), dokumenty refundacyjne

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również Olysio w opakowaniu zaw. 28 kapsulek.

Źródło: dokumenty refundacyjne, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR -
http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31774](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31774) f (data dostępu: 12.07.2015 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna												
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2014 r. 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 14.05.2014 r.												
Dawka i schemat dawkowania według ChPL	<p>Dawkowanie Zalecana dawka produktu Olysio to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni, przyjmowana z jedzeniem. Produktu Olysio nie wolno podawać w monoterapii. Olysio należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa pacjentów</th> <th>Terapia</th> <th>Czas trwania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV*</td> <td>Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**</td> <td>24 tygodnie*** Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV *</td> <td>Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**</td> <td>48 tygodni Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii****</td> <td>OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryna)*****</td> <td>12 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Obejmuje pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby oraz z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjenci z nawrotem lub bez odpowiedzi po wcześniejszej terapii interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny. **Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem Olysio z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K. ***Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z marskością wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV powinni być leczeni przez 48 tygodni. Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę. Patrz szczególne grupy pacjentów - Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1. **** Obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną z marskością wątroby lub bez marskości wątroby. ***** OLYSIO z sofosbuwirem należy stosować tylko u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie.</p>	Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania	Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV*	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	24 tygodnie*** Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.	Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV *	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	48 tygodni Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.	Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii****	OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryna)*****	12 tygodni
Grupa pacjentów	Terapia	Czas trwania											
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem z genotypem 1 lub 4 HCV*	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	24 tygodnie*** Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.											
Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV *	Olysio + peginterferon alfa + rybawiryna**	48 tygodni Leczenie produktem Olysio należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.											
Pacjenci z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii****	OLYSIO + sofosbuwir (+/- rybawiryna)*****	12 tygodni											
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów. Produktu Olysio nie wolno podawać w monoterapii. Olysio należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C. Nie badano skuteczności produktu Olysio u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV. Dlatego nie należy stosować produktu Olysio u tych pacjentów. Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K.												
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zawartość kapsułki: laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, kapsułka: żelatyna, dwutlenek tytanu (e171); tusz czarny: szelak (e904), czarny tlenek żelaza (e172))												
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE												

Źródło: ChPL Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.), dokumenty refundacyjne

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	9 110,00
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: dokumenty refundacyjne

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”
Kryteria włączenia do programu	<p>4. U pacjentów zakażonych genotypem 1 albo 4 HCV niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu stosuje się symeprewir w kojarzeniu z sofobuwirem i opcjonalnie z rybawiryną.</p> <p>Przeciwwskazaniem do stosowania interferonu jest wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nadwrażliwość na interferony lub którąkolwiek substancję pomocniczą b) Niewyrównana marskość wątroby c) Zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej d) Stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu e) Pacjencie zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby f) Ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną g) Zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną, h) Depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym i) Choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH j) Niedokrwistość k) Małopłytkowość <90 000/L l) Bezwzględna liczba neutrofilów <1500/L <p>Nietolerancja interferonu definiowana jest poprzez wystąpienie w trakcie leczenia przynajmniej jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą b) Schorzenie autoimmunologiczne c) Zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej d) Obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20% e) Depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze f) Nieprawidłowe wartości TSH g) Stężenie hemoglobiny <8,5mg% h) Małopłytkowość <50 000/L i) Bezwzględna liczba neutrofilów <500/L
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1. Ujawnienie okoliczności określonych [poniżej] w trakcie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2. niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV; 3. niewyrównana marskość wątroby; 4. ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 5. niewyrównana cukrzyca insulinozależna; 6. choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 7. niewyrównana nadczynność tarczycy; 8. retinopatia (po konsultacji okulistycznej); 9. padaczka (po konsultacji neurologicznej); 10. czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 11. ciąża lub karmienie piersią; 12. czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 13. choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); 14. 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"> a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub b) 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	<p>1.Symeprewir stosowany jest w dawce 150 mg (1 tabletki 1 x dziennie).</p> <p>2.U pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu schemat terapii polega na stosowaniu symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (w dawce 400 mg raz na dobę) prze 12 tygodni. U chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lub z marskością wątroby lub u chorych oczekujących na transplantację lub po przeszczepach, do terapii możn opcjonalnie dołączyć rybawirynę w dawce 1000mg/dobę u pacjentów z masą ciała<75kg lub 1200mg/dobę u chorych z masą ciała >75kg.</p> <p>3.W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych</p> <p>4.Nie należy stosować redukcji dawek symeprewiru</p> <p>5.Symeprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną podawanymi w skojarzeniu z symeprewirem, należy także odstawić symeprewir.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym-bez interferonu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.oznaczenie HCV RNA metodą ilościową 2.oznaczenie genotypu CV 3.morfologia krwi obwodowej 4.oznaczenie aktywności ALAT 5.proteinogram 6.czas lub wskaźnik protrombinowy 7.oznaczenie stężenia kwasu moczowego 8.oznaczenie stężenia kreatyniny 9.oznaczenie stężenia glukozy 10.oznaczenie stężenia elektrolitów 11.oznaczenie przeciwciał anty-HIV 12.oznaczenie antygenu HBs 13.USG jamy brzusznej 14.EKG spoczynkowe 15.Ocena stopnia uszkodzenia wątroby 16.Proba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym
Monitorowanie programu	<p>Monitorowanie leczenia bez interferonu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w 1 dniu <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie aktywności ALAT - morfologia krwi - proba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym b) w 2,4,6,8,12 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie aktywności ALAT - morfologia krwi - elektrolity - oznaczenie stężenia kreatyniny c) w 4 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową d) w 12 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie aktywności GGTP - oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej - oznaczenie stężenia kwasu moczowego - oznaczenie stężenia AFP - proteinogram - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową e) po upływie 24 tygodni po zakończeniu leczenia oznaczenie: <ul style="list-style-type: none"> - HCV RNA (PCR) metodą jakościową - USG jamy brzusznej <p>Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Źródła: projekt zatwierdzonego przez MZ programu lekowego;

Aktualny program lekowy jest szerszy aniżeli zamieszczony powyżej, jednakże wniosek refundacyjny odnosił się tylko do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C schematem zawierające symeprewir i sofosbuwir. Pozostałe schematy ujęte w programie były już refundowane.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, przeprowadzono w dniu 17.06.2015 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2014-2015. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *Department of Veterans Affairs (DVA)*, *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)* oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV, natomiast z roku 2014: *American Association for the Study of Liver Diseases i Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)*, Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia dorosłych osób z koinfekcją HIV/HCV: *Canadian Institute of Health Research (CIHR)*, *British HIV Association (BHA 2014)*.

Wszystkie wytyczne zwracają uwagę na to, że leczone powinny być wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. Niektóre z nich wyszczególniają, że:

- powinny być to osoby zarówno z ostrym jak i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PGE HCV 2015),
- osoby ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F3-F4 (w skali Metavir) powinny mieć pierwszeństwo w dostępie do leczenia (DVA 2015, CASL 2015, AASLD/IDSA 2014, EASL 2015),
- u osób ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0-F2 (w skali Metavir) możliwe jest wstrzymanie się od rozpoczęcia terapii antywirusowej, m.in. w celu oczekiwania na bardziej skuteczne, czy bardziej bezpieczne możliwości terapii (AASLD/IDSA 2014, EASL 2015; wytyczne CASL 2015 – jednocześnie podkreślają, że im wyższy stopień zwłóknienia wątroby, tym mniejsza szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej).

W większości wytycznych podkreślono, że punkt końcowy, tj. SVR (ang. *Sustained Virologic Response*, trwała odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne w surowicy krwi w 12. i/lub 24. tyg. od zakończenia leczenia), jest bardzo dobrym prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C i może być uznawany jako wskaźnik powodzenia terapii.

Wytyczne EMA (2011) w sprawie oceny klinicznej produktów leczniczych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zaznaczają, że głównym celem terapii jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowany jako brak obecności HCV RNA w surowicy krwi 24 tygodni po zakończeniu planowanego leczenia. Jednakże pomimo osiągnięcia SVR ryzyko powikłań, marskość wątroby, w tym raka wątrobowokomórkowego, ciągle pozostaje u pacjentów, u których doszło do znacznego uszkodzenia wątroby w wyniku infekcji. Także wytyczne FDA (2013) wskazują, że w celu określenia sukcesu leczenia wykorzystuje się SVR, zdefiniowany jako brak wykrywania RNA HCV w próbkach krwi kilka miesięcy po zakończeniu przebiegu leczenia. Zalecanym punktem końcowym przez FDA określającym skuteczność leczenia jest SVR12. W badaniach przeprowadzonych przez FDA wykazano znamiennej korelację pomiędzy SVR12 i SVR 24, dlatego też SVR12 uznano jako adekwatny punkt końcowy w badaniach klinicznych zarówno opartych na leczeniu interferonami jak i terapii bezinterferonowych. Poimo zgodności wyników SVR12 i SVR24 FDA pokreśla, że w szczególności podczas badań z udziałem nowych klas DAA i nowych schematów kombinacji leków korelacja pomiędzy SVR12 i SVR24 powinna nadal być oceniana.

Najnowsze wytyczne (tzn. z 2015 r.) jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 wirusa HCV, wymieniają m.in. schematy zawierające symeprewir (SMV) i sofosbuwir (SOF). W przypadku wytycznych kanadyjskich CASL 2015 symeprewir w połączeniu z sofosbuwirem jest wymieniany jako jedna z opcji leczenia niezawierająca interferonu. Wytyczne amerykańskie, DVA z 2015 r., wymieniają natomiast schemat zawierający symeprewir (SOF+SMV), jako alternatywa dla innych połączeń stosowanych u os. z genotypem 1 wirusa, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, ze zwłóknieniem wątroby lub jego brakiem. W obu najnowszych wytycznych, w przypadku leczenia osób z genotypem 4 wirusa nie wymienia się schematów, które zawierałyby w sobie symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem. Wytyczne CASL oraz DVA jako inne opcje leczenia wymieniają schematy z lekami nowej generacji, m.in. ledipaswirem (LDV), parytaprewirem wzmocnionym rytonawirem (PTV_R), ombitaswirem (OBV), czy dazabuwirem (DSV) w różnych połączeniach. Wg wytycznych CASL 2015, leczenie inhibitorami proteaz tj. boceprewirem czy telaprewirem, nie jest dłużej zalecane (jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga nagłej interwencji, a dostęp do leków nowszej generacji jest ograniczony).

Wytyczne polskie PGE HCV (2015), zalecają stosowanie symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem u osób z genotypem 1 i 4 wirusa z zaawansowanym włóknieniem (F3-F4), przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN, a także u osób z genotypem 1 i 4 po przeszczepieniu wątroby.

Wytyczne amerykańskie AASLD/IDSA, połączenie SMV+SOF±RBV zalecają w leczeniu osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV), a także u osób z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów. W przypadku osób z genotypem 4 wyżej wymieniony schemat leczenia jest zalecany jako alternatywny, ale tylko dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Jedynie wytyczne europejskie EASL 2015 zalecają połączenie SMV+SOF±RBV w leczeniu osób z genotypem 1 i 4 zarówno nieleczonych, a także uprzednio leczonych.

Wszystkie odnalezione wytyczne, oprócz rekomendacji kanadyjskich (CASL z 2015 r.) odnoszą się do leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. Trzy z nich (DVA 2015, PEG HCV 2015 oraz EASL 2015) określają, że osobom z koinfekcją HIV/HCV powinno być zaproponowane takie samo leczenie jak osobom z monoinfekcją HCV. Podkreślono, że istnieje potrzeba zwrócenia uwagi na ewentualne interakcje pomiędzy przyjmowanymi przez pacjentów lekami – według polskich wytycznych najlepszą opcją leku działającego bezpośrednio przeciwvirusowo jest sofosbuwir. Wytyczne CIHR z 2014 r. podkreślają z jakimi lekami przeciwvirusowymi stosowanymi w zakażeniu HIV mogą być stosowane poszczególne leki działające bezpośrednio przeciwvirusowo. Według najnowszych wytycznych British HIV Association (BHA 2014) sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem zaleca się w grupie pacjentów z HCV genotyp 1 z koinfekcją HIV. U chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem po wcześniejszym leczeniu powyższa terapia powinna być stosowana przez 12 tygodni, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych przez 24 tygodnie (dotyczy to zwłaszcza pacjentów z marskością i/lub wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną +/- inhibitory proteiny NS3/4).

Większość rekomendacji podkreśla, że sofosbuwir oraz symeprewir są nowymi lekami, których zastosowanie wiąże się m.in. z krótszym czasem trwania terapii, czy mniejszą ilością działań niepożądanych.

Większość rekomendacji oddzielnie odnosi się do populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jak i do leczonych nieskutecznie terapią dwulekową (DVA 2015, CASL2015, EASL2015, AASLD 2014). Jednakże, subpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją nie była wyszczególniana.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	CASL 2015	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji CASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie powinno być rozważone u wszystkich osób z WZW typu C leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 12 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR). Osiągnięcie SVR po 12 tyg. terapii jest uznawane jako trwałe wyleczenie, gdyż przypadki nawrotu choroby u pacjentów, którzy osiągnęli SVR zdarzają się bardzo rzadko. wykrycie rodzaju genotypu wirusa (od 1 do 6) oraz w przypadku wirusa o genotypie 1 – podgenotypu: 1a lub 1b jest podstawą do wyboru terapii. Podkreśla się, że w niektórych przypadkach istnieje potrzeba wykrycia polimorfizmu Q80K, niezbędnym etapem wdrożenia prawidłowego leczenia jest ocena zwłóknienia wątroby u pacjentów genotypowanie IL28B może dostarczać informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zależności od genotypu oraz może być pomocne przy wyborze leczenia, <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV, PTV_R+OBV+DSV+RBV (osoby z genotypem 1a, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby lub z genotypem 1b i zwłóknieniem wątroby), PTV_R+OBV+DSV (osoby z genotypem 1b), SOF+SMV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby), schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1a oraz 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby), SMV+PegINF+RBV (osoby z genotypem 1b oraz z genotypem 1a i bez polimorfizmu Q80K – osobom z tym polimorfizmem powinien zostać zaproponowany inny schemat leczenia), <p>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej leczonych, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematy leczenia bez interferonu: SOF+LDV (u os. z genotypem 1, bez zwłóknienia wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: PegINF+RBV lub PegINF+RBV+inhibitor proteazy, SOF+LDV+RBV (u os. z genotypem 1, ze zwłóknieniem wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii), PTV_R+OBV+DSV+RBV (u os. z genotypem 1a, bez zwłóknienia wątroby oraz ze zwłóknieniem wątroby w przypadku wystąpienia całkowitego braku odpowiedzi na poprzednie leczenie), PTV_R+OBV+DSV (u os. z genotypem 1b, bez zwłóknienia wątroby), SOF+SMV (os. z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby; kombinacja ta nie powinna być zastosowana w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej stosowany inh bitor proteazy), schematy leczenia z interferonem: SOF+PegINF+RBV (u osób z genotypem 1a lub 1b, z obecnością lub brakiem zwłóknienia wątroby po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej), SMV+PegINF+RBV (u os. z genotypem 1a lub 1b, bez polimorfizmu Q80K z nawrotem choroby po poprzedniej terapii dwulekowej; w przypadku osób z brakiem odpowiedzi lub częściową odpowiedzią na poprzednie leczenie, należy rozpatrzyć alternatywne schematy). <p>U osób z genotypem 4 wirusa zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> PTV_R/OBV/RBV przez 12 tyg. SOF/LDV przez 12 tyg. <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/RBV przez 24 tyg. SOF/PEG/RBV przez 12 tyg. SMV/PEG/RBV przez 24-48 tyg. <p>U osób z genotypem 4 wirusa <u>nie zaleca się</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEG/RBV PEG/RBV/BOC albo TVR
Stany Zjednoczone	DVA 2015	<p>Konsensus dotyczący leczenia przewlekłego WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych DVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> szybkie wdrożenie leczenia antywirusowego powinno być rozpatrzone u osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, oraz u wybranych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, czekający na przeszczepienie wątroby, biorców przeszczepów narządowych oraz pacjentów z poważnymi objawami pozawątrobowymi w przypadku braku zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir) konieczność szybkiego wdrożenia leczenia nie jest tak istotna, nie mniej jednak wymagane jest poinformowanie o nowych metodach leczenia, FDA zaaprobowało SVR12 jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności terapii antywirusowych w leczeniu WZW typu C, jako wskaźnik, który w zadowalającym stopniu prognozuje o wyleczeniu. <p><u>Leczenie osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u os. bez marskości wątroby: LDV+SOF (12 tyg., ew. 8 tyg. – u os. z wyjściowym poziomem HCV RNA < 6 mln IU/ml), PTV_R +OBV+DSV (12 tyg., dla os. z genotypem HCV 1a do tej opcji dodać RBV); u os. z marskością wątroby:

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje								
		<p>✓ stopień A w skali CTP: LDV+SOF+/-RBV (12 tyg.), PTV_R +OBV+DSV+RBV (12 tyg., u os. z genotypem HCV 1a rozważyć 24 tyg.); ✓ stopień B lub C w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.). <u>Leczenie osób z genotypem 1, wcześniej leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV):</u> ▪ u os. bez marskości wątroby: LDV+SOF (12 tyg.), PTV_R +OBV+DSV (12 tyg., dla os. z genotypem HCV 1a do tej opcji dodać RBV), ▪ u os. z marskością wątroby: ✓ stopień A w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), LDV+SOF (24 tyg.), PTV_R +OBV+DSV+RBV (12 tyg. dla osób z genotypem HCV 1b, 12 tyg. (można rozważyć 24 tyg. leczenia) dla osób z genotypem HCV 1a u osób po niepowodzeniu leczenia z nawrotem oraz częściowa odpowiedzią na leczenie oraz 24 tyg. dla osób z genotypem HCV 1a oraz całkowitym brakiem odpowiedzi na uprzednie leczenie), stopień B lub C w skali CTP: LDV+SOF+RBV (12 tyg.). <u>Alternatywa leczenia dla osób bez marskości wątroby oraz z marskością wątroby w stopniu A: SOF+SMV 12 tyg.</u> oraz dodatkowo, dla os. po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej (PegINF+RBV) oraz marskością wątroby w stopniu A w skali CTP: PTV_R+OBV+DSV+RBV (24 tyg. jeśli dotyczy osób z genotypem HCV 1a, które przy poprzedniej terapii uzyskały brak odpowiedzi na leczenie). <u>Dodatkowe rekomendacje:</u> ▪ u osób z genotypem 1, wcześniej leczonych terapią zawierającą bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAA – ang. <i>Direct Antiviral Agents</i>), zaleca się stosowanie: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), ▪ u osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej inhibitory NS3/4 (m.in. BOC, TPV, SMV, PTV) można rozważyć zastosowanie: LDV+SOF+RBV (12 tyg.), leczenie osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej SOF: LDV+SOF +/-RBV (12 tyg.). <u>Leczenie osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych i leczonych (terapia dwulekowa PegINF+RBV) z i bez marskości wątroby:</u> ▪ LDV+SOF±RBV (12 tyg.), ▪ PTV_R +OBV+DSV+RBV (12 tyg.), nie może być stosowany u pacjentów z HIV/HCV koinfekcją, schemat nie zatwierdzony przez FDA, nie może być stosowany u pacjentów po nieskutecznym leczeniu DAA</p>								
Polska	Rekomendacje PGE HCV 2015	<p>Wg rekomendacji PGE HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia i chorób współistniejących, • należy dążyć do leczenia we wczesnych etapach choroby ze względu na wyższą efektywność terapii, jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych: z włóknieniem wątroby (F≥3), oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki, z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krieglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna, chłoniaki B-NHL i inne), • genotypowanie IL28B przy kwalifikowaniu pacjentów do terapii jest zbędne, gdyż ogranicza dostęp do terapii nie dostarczając korzyści farmakoekonomicznych, • badanie w kierunku mutacji HCV przed rozpoczęciem leczenia jest uzasadnione wyłącznie u pacjentów zakażonych sporadycznie wykrywanym w Polsce genotypem 1a. W przypadku stwierdzenia u tych pacjentów mutacji Q80K w genomie wirusa, nie należy stosować terapii zawierającej SMV, • leczenie można uznać za skuteczne, jeżeli w 24 tyg. po jego zakończeniu nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR), • terapia zakażenia HCV z koinfekcją HBV lub HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV. U chorych, podobnie jak w przypadku innych schorzeń towarzyszących, należy uwzględnić możliwe interakcje lekowe. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi - optymalne wydaje się obecnie stosowanie sofosbuwiru (SOF). <p>Wg ekspertów, podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne jest genotyp HCV. W tabeli poniżej znajduje się zakres rekomendowanych terapii wg PGE-HCV na rok 2015, które najbardziej dostosowane są do polskich realiów.</p> <table border="1" data-bbox="483 1177 2130 1417"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 1177 669 1214">Genotyp</th> <th data-bbox="669 1177 1296 1214">Populacja</th> <th data-bbox="1296 1177 1628 1214">Leki</th> <th data-bbox="1628 1177 2130 1214">Czas terapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 1214 669 1417">1</td> <td data-bbox="669 1214 1296 1417">Włóknienie na poziomie F1-F2</td> <td data-bbox="1296 1214 1628 1417">BOC+PegIFN+RBV DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV TVR+PegIFN+RBV SMV+PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV</td> <td data-bbox="1628 1214 2130 1417">28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24 tyg. 12 tyg. u zakażonych G1b 12 tyg. u zakażonych G1a 12 tyg. 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg.</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii	1	Włóknienie na poziomie F1-F2	BOC+PegIFN+RBV DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV TVR+PegIFN+RBV SMV+PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24 tyg. 12 tyg. u zakażonych G1b 12 tyg. u zakażonych G1a 12 tyg. 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg.
Genotyp	Populacja	Leki	Czas terapii							
1	Włóknienie na poziomie F1-F2	BOC+PegIFN+RBV DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV TVR+PegIFN+RBV SMV+PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV	28-48 tyg. (w tym 24-32 tyg. BOC) 24 tyg. 12 tyg. u zakażonych G1b 12 tyg. u zakażonych G1a 12 tyg. 24-48 tyg. (w tym 12 tyg. TVR) 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg.							

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
			<ul style="list-style-type: none"> •Zaawansowane włóknienie (F3-F4), •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN 	DCV+ASV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV PTV/r/OBV+DSV+RBV PTV/r/OBV+DSV+RBV SOF+DCV SOF+DCV+RBV SOF+LDV SOF+RBV SOF+SMV+/-RBV	24 tyg. 12 tyg. w F3 u zakażonych G1b 12 tyg. w F4 u zakażonych G1b 12 tyg. w F3 u zakażonych G1a 24 tyg. w F4 u zakażonych G1a 12 tyg. w F3 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3; 24 tyg. w F4 24 tyg. 12 tyg.
		4	Włóknienie na poziomie F1-F2	DCV+ PegIFN+RBV PTV/r/OBV+RBV SMV+PegIFN+RBV SOF+DCV SOF+LDV SOF+PegIFN+RBV	24 tyg. 12 tyg. 24 tyg. (w tym 12 tyg. SMV) 12 tyg. 12 tyg. 12 tyg.
			<ul style="list-style-type: none"> •Zaawansowane włóknienie (F3-F4) •Przeciwwskazania lub nietolerancja IFN 	PTV/r/OBV+RBV SOF+DCV SOF+DCV+RBV SOF+LDV SOF+SMV±RBV	12 tyg. w F3:24 tyg. 12 tyg. w F3 24 tyg. w F4 12 tyg. w F3; 24 tyg. w F4 12 tyg.
			Niewyrównana funkcja wątroby	SOF+LDV+RBV	24 tyg.
		1,2,3,4,5,6		SOF+RBV	do momentu wykonania przeszczepienia, maksymalnie 24 tyg.
		1,4	Zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	PTV/OBV/r+DSV+RBV(G1) PTV/OBV/r+ RBV (G4) SOF+LDV+RBV	12 tyg. W G1b (jeżeli Child-Pugh A; 24 tyg. u zakażonych G1a lub G4) 24 tyg.
		1,3,4,5,6		SOF+DCV+/-RBV	12-24 tyg.
		2		SOF+RBV	12-24 tyg.
		1,4	Po przeszczepieniu wątroby	PTV/OBV/r+DSV+RBV (G1) PTV/OBV/r+ (G4) SOF+LDV+RBV SOF+SMV+/-RBV	24 tyg. 24 tyg. 24 tyg. 12-24 tyg.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AASLD/IDSA 2014	<p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania oraz leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji AASLD/IDSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV - pierwszeństwo dla osób z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień F3 w skali Metavir) oraz marskością wątroby (stopień F4 w skali Metavir), • zalecane jest rozważenie wstrzymania się od rozpoczęcia terapii antywirusowej u osób z brakiem zwłóknienia wątroby (stopień F0 w skali Metavir) oraz we wczesnych fazach zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), w celu poczekania na terapie alternatywne, potencjalnie bardziej skuteczne, czy też przynoszące mniej działań niepożądanych, • celem terapii antywirusowej w przypadku WZW typu C jest osiągnięcie SVR w 12 tyg. po zakończeniu leczenia (SVR12) - wykazano, że SVR jest bardzo dobrym wskaźnikiem prognostycznym w leczeniu WZW typu C (w badaniu prospektywnym wystąpienie SVR12 wiązało się z trwałym wyleczeniem u ponad 99% badanych, w okresie obserwacyjnym ≥ 5 lat). <p><u>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+RBV+PegINF, alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dla os. z genotypem 1b oraz dla os. z genotypem 1a, bez genotypu Q80K), • SOF+SMV (z lub bez RBV), alternatywnie: SOF+SMV lub SOF+RBV (u os. z przeciwwskazaniem do przyjmowania interferonów). <p><u>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dwulekowej (PegINF+RBV), zaleca się: SOF+SMV (z lub bez RBV), alternatywnie: SMV+RBV+PegINF (dodano informację, że wszyscy pacjenci leczeni SMV powinni mieć dobrze skompensowane funkcje wątroby), • trójlekowej (PegINF+RBV+inh bitor proteazy), zaleca się: SOF+RBV+PegINF. • dla obu wariantów, alternatywnie: SOF+RBV+PegINF lub SOF+RBV. <p><u>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg. • parytaprewir (150 mg) + rytonawir (100 mg) + ombitaswir (25 mg) + RBV (dawkowanie w zależności od wagi (1000 mg [<75 kg] do 1200 mg [> 75 kg]) przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 24 tyg. <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sofosbuwir (400 mg) + RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) + Peg-IFN przez 12 tyg. • sofosbuwir (400 mg) + symeprewir (150 mg) +/- RBV (1000 mg [<75 kg] 1200 mg [>75 kg]) przez 12 tyg. <p><u>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg • SOF+RBV+PegINF 12 tyg, alternatywnie: SOF+RBV przez 24 tyg. <p><u>U osób z genotypem 1, wcześniej nieleczonych, nie rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p><u>U osób z genotypem 1, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (dwulekowej/trójlekowej), nie rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV oraz PegINF+RBV+BOC/TPV, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p><u>U osób z genotypem 4, wcześniej nieleczonych, nie rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV (przez 48 tyg.), • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii), • schematów opartych na BOC/TPV. <p><u>U osób z genotypem 4, wcześniej leczonych, nie rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF/RBV oraz PegINF/RBV+TPV/BOC, • PegINF/RBV/DAA (w monoterapii). <p><u>U osób z genotypem 4 wirusa, wcześniej nieleczonych, nie zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN + RBV +/- symeprewir przez od 12 do 48 tyg. • monoterapię Peg-IFN, rybawiryny lub DAA • schematy z udziałem telaprewiru lub boceprewiru <p>Simeprevir powinien być używany tylko z lekami antyretrowirusowymi, z którymi nie ma klinicznie istotnych interakcji.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ogólnosiwiatowe	WHO 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy, opieki oraz leczenia osób z WZW typu C.</p> <p>Wg wytycznych WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby z zakażeniem HCV. <p>Wytyczne wymieniają następujące możliwości leczenia osób z WZW typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegINF+RBV – podkreślają, że interferon pegylowany jest bardziej efektywny niż niepegylowany, • BOC/TPV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1 - u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). <p>WHO zwraca również uwagę na nowe leki, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem terapii, mniejszą ilością działań niepożądanych oraz możliwością niestosowania interferonu. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sofosbuwir (SOF): SOF+RBV lub SOF+RBV+PegINF (zalecane dla osób z wirusem o genotypie 1,2,3 oraz 4 – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV), • symeprewir (SMV): SMV+PegINF+RBV (zalecane dla osób z genotypem wirusa 1b oraz u osób z genotypem wirusa 1a bez polimorfizmu Q80K – u tych osób rekomendowane bardziej niż terapia dwulekowa składająca się z PegINF oraz RBV). Symeprewir jest również wymieniany, w schemacie SMV+PegINF+RBV, jako jedna z możliwości leczenia pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.
Europa	EASL 2015	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia WZW typu C.</p> <p>Wg rekomendacji EASL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszyscy pacjenci, wcześniej leczeniu lub nie, którzy chcą się poddać terapii, powinni mieć to umożliwione, • pierwszeństwo w leczeniu powinno być zapewnione osobom ze stopniami zwłóknienia F3 oraz F4 w skali Metavir. Następne w kolejności powinny być osoby ze zwłóknieniem w skali F2, • u pacjentów z brakiem zwłóknienia wątroby (F0 w skali Metavir) oraz z wczesnymi fazami zwłóknienia (stopnie: F1-F2 w skali Metavir), podjęcie terapii powinno być rozpatrzone indywidualnie biorąc pod uwagę specyficzne wskazania, • SVR12 oraz SVR24 są zaakceptowanymi punktami końcowymi oceniającymi terapię antywirusową stosowaną w leczeniu WZW typu C – badania z długimi okresami obserwacji pokazują, że SVR w ponad 99% przypadków prognozuje trwałe wyleczenie. <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa wcześniej nieleczonych bądź leczonych nieskutecznie PegIFN+RBV zalecane leczenie to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SMV+PegINF+RBV, • DCV+PegINF+RBV, • SOF+LDV • SOF+SMV, lub • SOF+DCV. <p><u>U osób z genotypem 4 wirusa wcześniej nieleczonych bądź leczonych nieskutecznie PegIFN+RBV zalecane jest leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF+PegINF+RBV, • SMV+PegINF+RBV, • SOF+SMV lub • SOF+DCV. • SOF+LDV <p>Według wytycznych genotypowanie IL28B straciło swoją rolę prognostyczną odnośnie powodzenia leczenia, razem ze wzrostem znaczenia terapii bez zastosowania interferonu. Wytyczne określają, że schematy leczenia dla osób z monoinfekcją HCV oraz z koinfekcją HIV/HCV powinny być takie same.</p>
Kanada	CIHR 2015	<p>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia WZW typu C u osób dorosłych z koinfekcją HIV/HCV.</p> <p>Aktualizacja kanadyjskich wytycznych z 2013 r. pojawiła się w związku z dostępem do dwóch nowych leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA): symeprewirem oraz sofosbuwirem. Rekomendacje te wskazują z jakimi lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV mogą być łączone poszczególne DAA. Jeżeli chodzi o symeprewir, jest on zalecany jeżeli zakażenie HIV jest leczone przy pomocy leków tj.: raltegrawir oraz ryliwiryyna. Niezalecany jest natomiast przy terapii następującymi lekami: elwitegrawir, efawirenz, etrawiryyna, atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, fosamprenawir/rytonawir oraz lopinawir/rytonawir.</p> <p><u>U osób z genotypem 1 wirusa, wcześniej nieleczonych/leczonych, zalecane leczenie to:</u></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		<ul style="list-style-type: none"> •SOF + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg. •SOF + SMV 12 tyg. •SMV+ Peg-IFN +RBV 24 tyg. wcześniej leczonych nieopowiadających na leczenie, zalecane leczenie to: •SOF + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg. •SMV+ Peg-IFN +RBV 12-48 tyg. •SMV+ SOF12tyg. U osób z genotypem 4 wirusa. wcześniej nieleczonych/leczonych, zalecane leczenie to: •SOF + Peg-IFN +RBV przez 12 tyg. <p>Niezalecany jest natomiast przy terapii następującymi lekami: elwitegrawir, efawirenz, etrawiryna, atazanawir/rytonawir, darunawir/rytonawir, fosamprenawir/rytonawir oraz lopinawir/rytonawir.</p>			
Wielka Brytania	UK consensus (British Viral Hepatitis group; British Society of Gastroenterology Liver Committee; British Association for the Study of Liver; Scottish Society of Gastroenterology; Scottish Viral Hepatitis group; Scottish Viral Hepatitis Nurses group) 2014	Genotyp	pacjenci nieleczeni	pacjenci wcześniej leczeni	pacjenci z marskością wątroby bądź zaawansowanym włókniem
		1a	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SMV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (24-48 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)
			SMV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	
			FDV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (24 tyg)		
		1b	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SMV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (24-48 tyg)	brak
			SMV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	
			FDV(12 tyg)+ Peg-IFN +RBV (24 tyg)		
		2	SOF+RBV (12 tyg)	SOF+RBV (12 tyg)	SOF+RBV (12 tyg)
		3	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (24 tyg)
			Peg-IFN +RBV (24 tyg)	SOF + RBV (24 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)
SOF+RBV (24 tyg)					
4,5,6	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)	SOF+ Peg-IFN +RBV (12 tyg)		
	SMV+ Peg-IFN +RBV (24/48 tyg)	SMV+ Peg-IFN +RBV (24/48 tyg)			
		FDV-faldeprewir			
Wielka Brytania	British HIV Association (BHA 2014)	<p>-sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem zaleca się w grupie pacjentów z HCV genotyp 1 z koinfekcją HIV.</p> <p>- u chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem po wcześniejszym leczeniu powyższa terapia powinna być stosowana przez 12 tygodni, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych przez 24 tygodnie (dotyczy to zwłaszcza pacjentów z mar-skością i/lub wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie pegylowanym interferonem alfa i rybawi-ryną +/- inhibitory proteiny NS3/4).</p>			

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie przewlekłego WZW typu C w opinii organizacji reprezentujących pacjentów


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w 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
	„1. Peginterferon+rybawiryna-30% 2. Peginterferon+rybawiryna+telaprewir -25% 3. Peginterferon+rybawiryna+boceprewir -15% 4. Peginterferon+rybawiryna+symeprewir -15% 5. interferon naturalny+rybawiryna-2% 6. interferon rekombinowany+rybawiryna- 1% 7. brak aktywnego leczenia -12%”	„1) Brak aktywnego leczenia 2) Peginterferon + rybawiryna 3) Peginterferon+rybawiryna+telaprewir 4) Peginterferon+rybawiryna+boceprewir 5) interferon naturalny+rybawiryna 6) Peginterferon+rybawiryna+symeprewir 6) Interferon rekombinowany + rybawiryna”	„Interferon naturalny + rybawiryna: skuteczność ok 15%”	„1) parytaprewir/r+ombitaswir+dasabuwir±rybawiryna –dla G1 HCV 2) parytaprewir/r+ombitaswir+dasabuwir – G4 HCV 3) sofosbuwir+symeprewir±rybawiryna (leczenie 12 tyg) 4) sofosbuwir+daklataswir±rybawiryna (leczenie 12-24 tyg) 5) sofosbuwir+peginterferon+rybawiryna (leczenie 12 tyg) 6) sofosbuwir+ledypaswir±rybawiryna (leczenie 12-24 tyg)”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
#Symeprevirum	Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	1132.0, inhibitory proteazy - symeprewir	9838,8	10330,74	10330,74	bezpłatne	0
*Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	Viekirax, tabl. powł. 12,5+75+50 mg	56 tabl.	8054083006888	1135.0, Leki przeciwwirusowe - ombitaswir, parytaprewir, rytonawir	53729,17	56415,63	56415,63	bezpłatne	0
*Dasabuvirum	Exviera, tabl. powł. 250 mg	56 tabl.	8054083006499	1135.1, Leki przeciwwirusowe - dazabuwir	4672,1	4905,71	4905,71	bezpłatne	0

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. *Leki zostały objęte refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

#Olysio (symeprewir) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Od 1 maja 2015 r. Olysio w skojarzeniu z interferonem pegylovanem alfa i z rybawiryną jest refundowane u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a u których stwierdza się mutację Q80K (u wcześniej leczonych i nieleczonych).

Viekirax i Exviera jest refundowany u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 9.07.2015).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe. Najnowsze wytyczne kanadyjskie CASL 2015 r. oraz USA DVA z 2015 r., jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW typu C u osób z genotypem 1 wirusa HCV, wymieniają schematy z: sofosbuwirem (SOF), ledipaswirem (LDV), parytapwirem wzmocnionym rytonawirem (PTV_R), ombitaswirem (OBV), dazabuwirem (DSV) oraz symeprewirem (SMV) w różnych połączeniach. Wytyczne CASL z 2015 r., jako alternatywę wymieniają dodatkowo schematy z pegylowanym interferonem i rybawiryną w połączeniu z sofosbuwirem bądź symeprewirem. Ponadto według wytycznych CASL nie jest rekomendowana terapia dwulekowa obejmująca pegylowany interferon i rybawirynę (PegINF+RBV) oraz terapia trójlekowa z PegINF + RBV oraz boceprewirem bądź telaprewirem.

Z kolei u osób z genotypem 4 wytyczne kanadyjskie CASL z 2015 r. zalecają leczenie zawierające: parytaprewir wzmocniony rytonawirem w połączeniu z ombitaswirem oraz rybawiryną (PTV_R+OBV+RBV), a także sofosbuwir w połączeniu z ledipaswirem (SOF+LDV), natomiast wytyczne stanów zjednoczonych DVA z 2015 wymieniają dodatkowo połączenie sofosbuwiru z pegylowanym interferonem z możliwością dodania rybawiryny.

Większość rekomendacji oddzielnie odnosi się do populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jak i do leczonych nieskutecznie terapią dwulekową (DVA 2015, CASL2015, EASL2015, AASLD 2014). Jednakże, subpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją nie była wyszczególniana.

Należy zauważyć, iż spośród rekomendowanych w najnowszych wytycznych jedynie terapia Viekirax/Exviera jest finansowana od 1 lipca 2015 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, u pacjentów z genotypem 1 i 4 u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem. Ww. program lekowy wprowadzono po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla Olysio podawanego w skojarzeniu z sofosbuwirem.

Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...), jednakże nie uwzględniono preparatów Sovaldi/Daklinza/Harvoni, a także Viekirax/Exviera w subpopulacji pacjentów z genotypem 1 i 4. Sovaldi/Daklinza/Harvoni nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych. Natomiast leki Viekirax/Exviera są obecnie finansowane ze środków publicznych, jednakże proces refundacji rozpoczął się po dacie złożenia wniosku dla ocenianej terapii. Wnioski z porównania do Sovaldi/Daklinza/Harvoni, a także Viekirax/Exviera, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe	<p>„Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu (...). Obecnie standardowym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 i 4, mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV, jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem i rybawiryną, terapia trójlekowa w skojarzeniu z inhibitorami proteazy wirusowej (telaprewir, boceprewir) a od 1 maja 2015 r. refundowana jest także terapia symeprewirem (...). Alternatywne bezinterferonowe schematy leczenia stanowić mogłyby więc terapia symeprewirem lub produktami leczniczymi Exviera (dazabuwir) i Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir). Należy jednak podkreślić, że wymienione opcje terapeutyczne zaczęły być refundowane dla polskich pacjentów po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Olysio. Ponadto produkty lecznicze Exviera i Viekirax w momencie złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Olysio były niedostępne na rynku polskim. Leki te zostały bowiem dopuszczone do obrotu przez Europejską Agencję Leków w ramach procedury centralnej dopiero 15 stycznia 2015 r. (EU 229 15/-1/2015, EU 226 15/09/2015).</p> <p>Odnosząc się do pisma (znak AOTMiT-OT-4351-25/KSM/2015) zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku, w którym wskazano brak opisu technologii opcjonalnych Daklinza, Sovaldi, Harvoni i Viekirax/Exviera oraz brak porównania z nimi należy zauważyć, że w przypadku wymienionych</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...) na dzień złożenia wniosku refundacyjnego do MZ.</p> <p>Nieuwzględniono preparatów Sovaldi/Harvoni/Daklinza i Viekirax/Exviera w subpopulacji pacjentów z genotypem 1 i 4. Należy podkreślić że preparaty Sovaldi/Harvoni/Daklinza nie są w Polsce finansowane. Wyjątek stanowi terapia Viekirax/Exviera finansowana od 1 lipca w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2”</p> <p>Należy jednak podkreślić że wnioski z porównania z ww. preparatami, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby</p>

	<p>produktów leczniczych wnioskodawcy nie przedstawili porównania z produktem leczniczym Olysio, co w ocenie Agencji zostało uznane za zasadne (AOTMiT-OT-4351-22/2015, AOTMiT-OT-4351-19/2015, AOTMiT-OT-4351-20/2015, AOTMiT-OT-4351-8/2015). Ponadto produkty lecznicze Daklinza, Harvoni oraz Sovaldi są obecnie przedmiotem oceny AOTMiT a decyzja odnośnie ich refundacji nie jest obecnie znana. W momencie składania analiz przygotowanych w ramach wniosku o refundację produktu leczniczego Olysio (symeprewir) odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej wydane przed końcem 2014 r. Zgodnie z nimi główną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu pacjentów z WZW C zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa HCV i jednoczesnymi przeciwwskazaniami do stosowania interferonu jest skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem (z opcjonalnym dołączeniem rybawiryny). Zalecenia wydane po tej dacie rekomendują, oprócz terapii skojarzonej z symeprewirem, również inne schematy leczenia. Biorąc pod uwagę zapisy Rozporządzenia, wnioskodawca jest zobowiązany do przedstawienia porównania z technologią zalecaną w wytycznych aktualnych na dzień złożenia wniosku, a więc nie musi uwzględniać w swoich analizach danych, które ukazały się po tym terminie.</p> <p>W tej sytuacji analiza powinna ograniczyć się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w docelowej populacji chorych z WZW typu C, ewentualnie z uwzględnieniem porównania z populacją chorych uzyskujących samoistną eradykację wirusa (chorzy obserwowani i/lub leczeni objawowo).</p>	użyteczne.
--	--	------------

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych, zidentyfikował 324 opracowania wtórne, spośród których 20 włączył do analizy w pełnym tekście. Ostatecznie w oparciu o przyjęte kryteria selekcji włączył 4 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo symeprewiru podawanego w skojarzeniu z sofosbuwirem u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV: Koff 2014, Martel-Laferriere 2014, Rose 2014 i Tice 2014. Celem odnalezionych opracowań była ocena efektywności klinicznej dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii przewlekłego zakażenia HCV o różnych genotypach, w tym 2 prace, Koff 2014 i Rose 2014 były poświęcone bezpośrednio ocenie sofosbuwiru stosowanego w różnych schematach terapii skojarzonej (w tym z udziałem symeprewiru).

W tabeli poniżej opisano niniejsze publikacje.

Tabela 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej symeprewiru i sofosbuwiru

Charakterystyka badania	Koff 2014	Martel-Laferriere 2014	Rose 2014	Tice 2014
Cel badania	Przegląd badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii z użyciem sofosbuwiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV	Ocena schematów terapii bez udziału interferonu stosowanych u chorych z zakażeniem HCV w badaniach klinicznych II lub III fazy	Podsumowanie danych klinicznych i przed-klinicznych dotyczących sofosbuwiru stosowanego w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV o różnych genotypach	Porównawcza ocena efektywności klinicznej terapii z udziałem symeprewiru lub sofosbuwiru u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1
Źródło finansowania	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autor zgłosił konflikt interesów	Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów	Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania i konflikcie interesów
Metodyka badania	- Przegląd systematyczny; - Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; - Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub z rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z DAAs (w tym symeprewir), z lub bez rybawiryny	- Przegląd systematyczny; - Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; - Oceniana interwencja: schematy leczenia zakażenia HCV bez udziału interferonu	- Przegląd systematyczny; - Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV; - Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z DAAs (w tym symeprewir), z lub bez rybawiryny	- Przegląd systematyczny z metaanalizą; - Oceniana populacja: chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1; - Oceniana interwencja: sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub rybawiryną; sofosbuwir w skojarzeniu z symeprewirem, z lub bez rybawiryny
Włączone badania	Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: COSMOS (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>); Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie	Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: COSMOS (doniesienie <i>Lawitz 2013</i>); Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu lub schematy leczenia bez tego leku i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie	Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: COSMOS (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>); Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie	Włączono 1 badanie RCT oceniające terapię sofosbuwirem i symeprewirem u chorych z HCV-1: COSMOS (doniesienie <i>Jacobson 2013</i>); Pozostałe badania oceniały sofosbuwir podawany w niewłaściwym skojarzeniu lub schematy leczenia bez tego leku i nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie
Najważniejsze wyniki	Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR[^] (kohorta 1): - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 lub 24 tyg.): 93%; - wszyscy chorzy kończący leczenie mieli niewykrywalne RNA HCV i nie odnotowa-no u nich przełomu wirusologicznego w trakcie terapii Chorzy nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR[^] (kohorta 2): - SVR4 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 tyg.): 100%	Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR \$ (kohorta 1): - SVR8 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiry-na): 96%; - SVR8 (symeprewir + sofosbuwir): 93%	Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR# (kohorta 1): - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiry-na, przez 12 lub 24 tyg.): 96%; - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir): 93% Chorzy nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem 3-4. stopnia w skali METAVIR# (kohorta 2): - SVR4 (symeprewir + sofosbuwir przez 12 tyg.): 100%	Chorzy z brakiem odpowiedzi i stopniem włóknienia wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR (kohorta 1): - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiry-na, przez 12 tyg.): 96%; - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, przez 12 tyg.): 93%; - SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, rybawiry-na, przez 24 tyg.): 79%; SVR12 (symeprewir + sofosbuwir, przez 24 tyg.): 93% wszyscy chorzy ukończyli leczenie w grupach 12-tygodniowej terapii; 1 chorych przewał leczenie z powodu działań niepożądanych w

				<p>grupie 24-tygodniowej terapii</p> <p>Populacja ogółem##</p> <p>- nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, ale 4 chorych przerwało 24-tygodniową terapię z powodu działań niepożądanych</p> <p>- najczęstsze działania niepożądane: zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność, niedokrwistość, zwiększenie stężenia bilirubiny (w grupach z rybawiryną)</p>
Wnioski	<p>Sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z symeprewirem, z lub bez rybawiryny, w schematach terapeutycznych bez interferonu wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w uzyskiwaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia u chorych zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby.</p>	<p>Schematy leczenia bez użycia interferonu stanowią obiecującą opcję terapeutyczną w zróżnicowanej klinicznej populacji chorych z przewlekłym zakażeniem HCV. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazują na skuteczność kliniczną 12-tygodniowej terapii sofosbuwirem i symeprewirem, z lub bez rybawiryny, we wpływie na częstość występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.</p>	<p>Dopuszczenie sofosbuwiru do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych spowodowało istotną zmianę leczenia przewlekłego zakażenia HCV w kierunku poprawy częstości uzyskiwania odpowiedzi wirusologicznej. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją wskazują na możliwość stosowania tego leku w skojarzeniu z symeprewirem w schematach bez użycia interferonu (lub rybawiryny) u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa HCV.</p>	<p>Dostępne wyniki wskazują na wysoką skuteczność kliniczną sofosbuwiru stosowanego z symeprewirem, bez użycia interferonu, u chorych z HCV-1 z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Spodziewane są również zadowalające efekty kliniczne związane z terapią tym lekiem u chorych wcześniej nieleczonych. Skojarzenie obu inhibitorów proteaz wirusa HCV wykazuje również skuteczność niezależnie od równoległego podawania rybawiryny.</p>

^ przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR12 dotyczące łącznie grup 12- i 24-tyg. terapii symeprewirem i sofosbuwirem (bez rybawiryny) w 1 kohorcie chorych oraz oceny SVR4 w grupie z 12-tyg. okresem stosowania obu inhibitorów proteazy wirusowej (bez rybawiryny) w 2 kohorcach chorych;

\$ przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR8 u 41 chorych w grupach 12-tyg. terapii symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w 1 kohorcie;

przedstawiono wstępne wyniki oceny SVR12 dotyczące osobno grup z 12- lub 24-tyg. okresie terapii symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w 1 kohorcie chorych oraz oceny SVR4 w grupie z 12-tyg. okresem stosowania obu inhibitorów proteazy wirusowej (bez rybawiryny) w 2 kohorcach chorych;

‡ autorzy przeglądu wykonali metaanalizę sieciową oceniającą sofosbuwir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną lub z symeprewirem w porównaniu z symeprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a także z innymi schematami terapii (z telaprewirem lub boceprewirem) – porównanie takie nie stanowiło przedmiotu oceny w raporcie, dlatego nie przedstawiono jego wyników;

w tym chorzy z brakiem odpowiedzi i włóknieniem wątroby ≤ 2 . stopnia w skali METAVIR oraz chorzy wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi, z włóknieniem wątroby 3-4. stopnia w skali METAVIR;

DAA's leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu (ang. *direct anti-viral agents*).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych naukowych dokonano przeglądu baz:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ICTRP, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, AASLD, NATAP),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 6 lipca 2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii wnioskodawcy. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Natomiast odnaleziono 4 badania pierwotne, w tym:

- Aqel, B, et. al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015.
- Gutierrez, J. A. C. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2015, 21: 823-830.
- Pearlman, B. L. E. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related child's class a cirrhosis. *Gastroenterology* 2015, 148: 762-770.
- Saxena, V., L. Nyberg, M. Pauly, A. Dasgupta, A. Nyberg, B. Piasecki, B. Winston, J. Redd, J. Ready, and N. Terrault. 2015. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C Infected Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* 2015.

Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy, tj. brak wyodrębnienia populacji z HCV1 z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii INF oraz brak dostępu do pełnotekstowej publikacji, ostatecznie do analizy klinicznej dodatkowo włączono jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Gutierrez 2015. Najważniejsze wyniki z niniejszego badania zestawiono w rozdziale 3.3.2.4. *Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015* oraz 1.1.1. *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015*.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) wywołanym genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.	Populacja docelowa wskazana we wniosku zgodna z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego
Interwencja	Symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę podawany w skojarzeniu z sofosbuwirem w dawce 400 mg raz na dobę, z lub bez rybawiryny, przez 12 lub do 24 tygodni (zgodnie z ChPL okres leczenia mógł być wydłużony z 12 do nie więcej niż 24 tygodni, w indywidualnych przypadkach).	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe.	W przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej dopuszczalne jest porównanie z inną technologią opcjonalną. Nieuwzględniono preparatów Daklinza/ Sovaldi/ Harvoni - technologii opcjonalnych w subpopulacji z genotypem 1 i 4. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne. Ponadto od 1 lipca preparaty Viekirax/ Exviera są refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” w populacji z genotypem 1 i 4 i porównanie z ww. preparatami byłoby także użyteczne.
Punkty końcowe	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna (RVR), nawrót wirerii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia oraz bezpieczeństwo.	Brak uwag.
Typ badań	Pierwotne badania kliniczne bez względu na obecność randomizacji i grupy kontrolnej opublikowane w postaci pełnotekstowej odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Ponadto wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z włączonych badań pełnotekstowych, a także streszczenia opisujące wyniki prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście, pod warunkiem, że przedstawiono w nich co najmniej ocenę częstości występowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej 12 tygodni po zakończeniu terapii. Ponieważ w wyniku głównej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego wnioskowaną interwencję z przyjętym komparatorem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań klinicznych oceniających częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV u chorych z przewlekłym WZW typu C (bez zastosowania leczenia przeciwwirusowego, populacja poddana wyłącznie obserwacji lub leczeniu objawowemu).	Brak badań klinicznych w populacji dotyczącej wnioskowanej technologii.
Inne kryteria	Brak.	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku analizy pełnych tekstów do raportu włączono 1 publikację: *Lawitz 2014*, opisującą otwarte prospektywne badanie oceniające różne schematy terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na terapię standardową: COSMOS. Odnaleziono badanie przeprowadzono z randomizacją chorych do czterech grup leczenia (w zależności od dołączenia rybawiryny oraz okresu leczenia – 12 lub 24 tygodnie) w obrębie 2 wyróżnionych kohort (ze względu na wcześniejsze leczenie i zaawansowanie włóknienia wątroby), ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego prowadzonego w populacji chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 4, które spełniałoby kryteria włączenia w raporcie.

Ponieważ w ocenianej populacji chorych nie wskazano komparatora w postaci terapii przeciwwirusowej refundowanego w polskich warunkach klinicznych, a jedyną alternatywą według wnioskodawcy dla wnioskowanej interwencji (skojarzenie symeprewiru z sofosbuwirem) jest wyłącznie obserwacja lub leczenie objawowe, wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań klinicznych oceniających samoistną eradykację wirusa HCV w przebiegu przewlekłego WZW typu C. Poszukiwano badania kliniczne z randomizacją lub bez (prospektywne lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez), w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania samoistnej eradykacji RNA HCV w określonym okresie obserwacji (np. w postaci liczby przypadków/odsetka samoistnych eradykacji w przeliczeniu na pacjento-rok). Wykluczano publikacje, w których sposób prezentacji wyników nie pozwalał na

wiarygodne oszacowanie poszukiwanych danych. Ostatecznie wnioskodawca włączył 2 publikacje pełnotekstowe: El-Attar 2010 i Watanabe 2003, oraz 3 abstrakty doniesień konferencyjnych: Lee 2013, Watanabe 2009 i Watanabe 2011, w których przedstawiono informacje o rocznej częstości występowania samoistnych eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego zakażenia tym wirusem. Ponadto w wyniku przeszukiwania referencji odnalezionych publikacji włączono dodatkowo publikację pełnotekstową: Scott 2006.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej z zastosowaniem symeprewiru.

Tabela 15. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania dla symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																									
COSMOS Źródło finansowania: Janssen Research & Development	- otwarte prospektywne badanie kliniczne - liczba ośrodków: 23 (USA) - randomizacja: generowana komputerowo: bloki permutacyjne, przydział do grup w stosunku 2:2:1:1 (odpowiednio SSoR24, SSo24, SSoR12, SSo12) za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS) i internetowego (IWRS); czynniki stratyfikacji: podtyp genotypu HCV-1 (1a vs inne, kohorta 1 i 2), podtyp genotypu IL28B (kohorta 1) oraz wcześniejsze leczenie (brak leczenia lub brak	INTERWENCJA <table border="1"> <thead> <tr> <th>SSoR12</th> <th>SSo12</th> <th>SSoR24</th> <th>SSo24</th> <th>Dodatkowe leczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)</td> </tr> <tr> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg 1 × dziennie + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]</td> <td>nie sprecyzowano</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)</td> </tr> <tr> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała,</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w</td> <td>symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji</td> <td>nie sprecyzowano</td> </tr> </tbody> </table>	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Dodatkowe leczenie	Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)					symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg 1 × dziennie + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	nie sprecyzowano	Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)					symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała,	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji	nie sprecyzowano	Kryteria włączenia: -przewlekłe zakażenie HCV, o genotypie 1 -stężenie RNA HCV w momencie skryningu > 10000 IU/ml -w kohorcie 1: chorzy z włóknieniem wątroby F0-F2 w skali METAVIR -w kohorcie 2: chorzy z włóknieniem wątroby F3-F4 w skali METAVIR -w kohorcie 1: chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (zdef. jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o < 2 log ₁₀ [100-krotnie] w 12. tyg. ostatniej stosowanej terapii peg-IFN α i RBV), którzy musieli być leczeni ≥ 1 cyklem terapii peg-IFN α i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni – -w kohorcie 2: - chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (zdef. jako zmniejszenie stężenia RNA HCV o < 2 log ₁₀ [100-krotnie] w 12. tyg. ostatniej stosowanej terapii peg-IFN α i RBV), ≥ 1 cykl terapii peg-IFN α i rybawiryną przez ≥ 12 kolejnych tygodni, - chorzy wcześniej nieleczeni (pacjenci, którzy nie otrzymali zatwierdzonego, ani eksperymentalnego leczenia zakażenia HCV) - GFR ≥ 60 ml/min. na 1,73 m ² - biopsja wątroby wykonana w ciągu 3 lat przed skryningiem (lub pomiędzy skryningiem i 1. dniem leczenia) lub kiedykolwiek w przypadku chorych z potwierdzonym włóknieniem F3 lub F4 w skali METAVIR - stos. 2 skutecznych metod antykoncepcji Kryteria wykluczenia: -choroba wątroby o etiologii innej niż HCV -- niewyrównana marskość wątroby -zakażenie/współzakażenie HCV o genotypie innym niż 1 -współzakażenie HIV-1 lub HIV-2 lub HBV -nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed wizytą skryningową Łącznie w badaniu uczestniczyło 167 pacjentów (populacja mITT), z czego większość stanowili chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię (127 chorych, 76%). Mediana wieku pacjentów mieściła się w zakresie 55-58 lat. W badaniu uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet (64%). Większość (78%) pacjentów miała genotyp 1a HCV. Polimorfizm NS3 Q80K stwierdzono u 45% chorych zakażonych HCV-1a. <u>Większość wyściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była zbliżona między wyróżnionymi kohortami chorych, a także pomiędzy grupami leczenia wyróżnionymi w obrębie obu kohort – wyjątek stanowiła wcześniejsza odpowiedź na leczenie, polimorfizm Q80K i zaawansowanie zwłóknienia wątroby.</u>	Główne: - SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia Dodatkowe: - SVR24 – trwała odpowiedź wirusologiczna 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia - SVR4 – trwała odpowiedź wirusologiczna 4 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia - RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna – niewykrywalne stężenie RNA HCV 4 tygodniu leczenia - niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia (on-treatment failure) - nawrót
SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Dodatkowe leczenie																									
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)																													
symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36 tygodni]	symeprewir doustnie 150 mg 1 × dziennie + sofosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (2 tabletki 200 mg) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji [24 tygodnie]	nie sprecyzowano																									
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)																													
symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała,	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + sofosbuwir 400 mg/dzień [12 tygodni] ↓ okres obserwacji [36	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg/dzień (w	symeprewir doustnie 150 mg/dzień + so-fosbuwir 400 mg/dzień (1 tabletki) [24 tygodnie] ↓ okres obserwacji	nie sprecyzowano																									

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje				Populacja						Punkty końcowe						
<p>odpowiedzi, kohorta 2)</p> <p>- zaślepienie: brak</p> <p>- hipoteza badawcza: nie sprecyzowano</p> <p>- okres obserwacji: 48 tyg.: 12/24 tygodni leczenia + 36/24 tygodnie obserwacji</p> <p>- analiza skuteczności - mITT[^]; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT</p>	<p>odpowiedni o < 75 kg lub ≥ 75 kg [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>okres obserwacji [36 tygodni]</p>	<p>tygodni]</p>	<p>zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg [24 tygodnie]</p> <p>↓</p> <p>okres obserwacji [24 tygodnie]</p>	<p>[24 tygodnie]</p>		<p>Badanie COSMOS</p> <p>Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)</p>						<p>wiremii (viral relapse)</p> <p>- bezpieczeństwa</p>						
						<p>Liczba chorych (mITT)</p> <p>Liczba mężczyzn (%)</p> <p>Mediana wieku (IQR) [lata]</p> <p>Mediana BMI (IQR) [kg/m²]</p> <p>Genotyp IL28B inny niż CC, n (%)</p>	<p>27</p> <p>20 (74%)</p> <p>55 (28-67)</p> <p>27,4 (19,8-33,5)</p> <p>24 (89%)</p>	<p>14</p> <p>8 (58%)</p> <p>56 (35-68)</p> <p>28,3 (21,7-36,6)</p> <p>14 (100%)</p>	<p>24</p> <p>15 (63%)</p> <p>56 (27-70)</p> <p>26,5 (22,3-37,7)</p> <p>24 (100%)</p>	<p>15</p> <p>6 (40%)</p> <p>56 (27-61)</p> <p>30,4 (18,5-40,7)</p> <p>13 (87%)</p>	<p>80</p> <p>49 (61,3%)</p> <p>bd. (27-70)</p> <p>bd. (18,5-40,7)</p> <p>75 (93,8%)</p>							
						<p>Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)</p>							<p>BO:</p>	<p>27 (100%)</p>	<p>14 (100%)</p>	<p>24 (100%)</p>	<p>15 (100%)</p>	<p>80 (100%)</p>
						<p>WNL:</p>							-	-	-	-	-	-
						<p>Średnia log₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]</p>							6,7 (0,44)	6,7 (0,32)	6,7 (0,42)	6,7 (0,32)	6,7 (0,40)	6,7 (0,40)
						<p>Stopień włóknienia wg skali METAVIR</p>							F0-F1:	11 (41%)	8 (57%)	11 (46%)	3 (20%)	33 (41,3%)
													F2:	16 (59%)	6 (43%)	13 (54%)	12 (80%)	47 (58,8%)
						<p>Podtyp HCV-1, n (%)</p>							1a:	21 (78%)	10 (71%)	20 (83%)	11 (73%)	62 (77,5%)
													1b:	6 (22%)	4 (29%)	4 (17%)	4 (27%)	18 (22,5%)
						<p>Polimorfizm domeny NS3 w kodonie 80 (chorzy z HCV-1a), n (%)</p>							9/21 (43%)	6/10 (60%)	12/20 (60%)	4/11 (36%)	31/62 (50,0%)	31/62 (50,0%)
						<p>Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)</p>							Liczba chorych (mITT)	27	14	30	16	87
													Liczba mężczyzn (%)	20 (74%)	10 (71%)	21 (70%)	7 (44%)	58 (66,7%)
													Mediana wieku (IQR) [lata]	57 (36-68)	58 (47-64)	58 (28-70)	58 (49-63)	bd. (28-70)
													Mediana BMI (IQR) [kg/m ²]	26,5 (19,7-45,7)	31,6 (22,5-40,6)	28,4 (18,3-41,7)	28,8 (18,6-37,2)	bd. (18,3-45,7)
													IL28B genotyp CC, n (%)	23 (85%)	10 (71%)	22 (73%)	14 (88%)	69 (79,3%)
						<p>Wcześniejsza odpowiedź wirusologiczna, n (%)</p>							BO:	15 (56%)	7 (50%)	17 (57%)	8 (50%)	47 (54,0%)
													WNL:	12 (44%)	7 (50%)	13 (43%)	8 (50%)	40 (46,0%)
						<p>Średnia log₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]</p>							6,6 (0,52)	6,7 (0,48)	6,2 (0,80)	6,5 (0,44)	6,5 (0,63)	6,5 (0,63)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja						Punkty końcowe
			Stadium włóknienia wg klasyfikacji METAVIR						
			F3:	16 (59%)	7 (50%)	17 (57%)	6 (38%)	46 (52,9%)	
			F4:	11 (41%)	7 (50%)	13 (43%)	10 (63%)	41 (47,1%)	
			Podtyp HCV-1, n (%)						
			1a:	22 (82%)	11 (79%)	23 (77%)	12 (75%)	68 (78,2%)	
			1b:	5 (19%)	3 (21%)	7 (23%)	4 (25%)	19 (21,8%)	
			Polimorfizm domeny NS3 w kodonie 80 (chorzy z HCV-1), n (%)	8/22 (36%)	3/11 (27%)	11/23 (48%)	5/12 (42%)	27/68 (39,7%)	
			* obliczono na podstawie dostępnych danych; BO brak odpowiedzi; WNL wcześniej nieleczeni.						

^ przedstawiono także analizę *post-hoc* w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych oraz których wyniki były niekompletne (populacja non-VREXC, z ang. *non-virological failure excluded*).

SSo12 symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni, **SSo24** symeprewir + sofosbuwir przez 24 tygodnie, **SSoR12** symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 12 tygodni, **SSoR24** symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 24 tygodnie

Tabela 16. Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C

Odpowiedź		Definicja
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. leczenia
eRVR	Przedłużona wczesna odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 4. tyg. i 12. tyg. leczenia
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej w 12. tyg. terapii
pEVR	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna	wykrywalny poziom HCV RNA
cEVR	Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna	niewykrywalny poziom HCV RNA
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
LVR	Późna odpowiedź wirusologiczna	Redukcja HCV RNA $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej, ale wykrywalna wiremia HCV RNA w 12. tyg. leczenia i niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. leczenia
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny		Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót		Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi		Wykrywalna wiremia HCV RNA w 24. tyg. terapii
Całkowity brak odpowiedzi na leczenie (null responder)		Brak redukcji HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)
Częściowa odpowiedź na leczenie (partial responder)		Redukcja HCV RNA $< 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej (po 24 tygodniach leczenia)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena wiarygodności badań klinicznych

Wiarygodność badań wnioskodawca ocenił przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez NICE. W ocenie wg skali NICE badanie uzyskało maksymalną możliwą punktację. Uwzględniając randomizację do różnych schematów i okresów leczenia badanie zostało ocenione jako próba o umiarkowanej jakości – 3 punkty na 5 w skali Jadad, gdyż nie zastosowano w nim zaślepienia.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, BMI, odsetek pacjentów z genotypem IL28b, wyjściowy poziom wirerii, wyjściowy stopień włóknienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- 1) „Odnaleziono tylko jedną pełnotekstową publikację opisującą badanie COSMOS przedstawiające dane dotyczące skojarzenia symeprewiru stosowanego z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, u chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane przez HCV-1, chociaż próbę przeprowadzono z randomizacją do 4 grup ze względu na skojarzenie z rybawiryną i okres leczenia, żadna z grup nie obejmowała poszukiwanego komparatora;
- 2) Ponieważ odnaleziono tylko jedno badanie opublikowane w pełnym tekście, raport uzupełniono o dodatkowe wyszukiwanie doniesień konferencyjnych opisujących badania kliniczne z lub bez randomizacji (w tym próby odzwierciedlające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej), w których przedstawiono co najmniej ocenę SVR12; w wyniku tego wyszukiwania włączono próby *El-Hamdi 2104*, *INSPIRE C* i *TRIO*, które pozwoliły stwierdzić równie wysoką efektywność ocenianego skojarzenia leków przeciwwirusowych o działania bezpośrednim, w tym u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonów (*INSPIRE C*);
- 3) Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących ocenianej interwencji w populacji chorych zakażonych HCV o genotypie 4, należy przy tym zaznaczyć, że zakażenie genotypem 4 HCV jest stosunkowo rzadkie, ale wykazuje podobny przebieg do genotypu 1, należy więc oczekiwać podobnej skuteczności symeprewiru z sofosbuwirem, która w najczęstszym genotypie 1 została wiarygodnie udowodniona;
- 4) Nie odnaleziono żadnych badań przedstawiających bezpośrednie porównanie symeprewiru i sofosbuwiru z poszukiwanym komparatorem – informacje o częstości samoistnej eradykacji wirusa pozyskano z 6 badań bez grupy kontrolnej włączonych w wyniku dodatkowego wyszukiwania, z czego 3 opisano w doniesieniach konferencyjnych prezentujących wstępne wyniki; badania te charakteryzowała umiarkowana jakość, w większości z nich dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów były ograniczone.”

Ograniczenia i uwagi wskazane przez analityków Agencji:

- 1) Brak danych wskazujących na wpływ terapii SMV+SOF na kliniczne punkty końcowe: włóknienie wątroby, rozwój raka wątrobowo- komórkowego i śmiertelność.
- 2) Brak badań klinicznych dla wnioskowanej populacji pacjentów z genotypem 1 i 4 HCV z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii z udziałem PegINF. We włączonym przez Wnioskodawcę do analizy badaniu COSMOS, terapię skojarzoną symeprewir + sofosbuwir z lub bez rybawiryny stosowano w ogólnej populacji pacjentów (uprzednio leczonej i nieleczonej) z GT1 HCV. Nie analizowano docelowej populacji pacjentów wskazanej w uzgodnionym programie lekowym, tj. pacjentów zakażonych genotypem 1 albo 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu. Ponadto w dwóch z czterech ramion badania zastosowano schemat leczenia, który według wskazań z ChPL powinien być stosowany tylko w indywidualnych przypadkach (24 tygodnie terapii).
- 3) Brak danych klinicznych dla pacjentów uprzednio nieleczonych z włóknieniem F0-F2 z GT1.
- 4) Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem.

- 5) Brak badań typu head to head dla populacji pacjentów z genotypem 4 nietolerujących bądź z przeciwwskazaniem do stosowania terapii interferonami.
- 6) W analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono populacji świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, która zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, nie podlega ograniczeniu ze względu na stopień zwłóknienia wątroby.
- 7) Brak badań dla populacji pacjentów z koinfekcją HIV z genotypem 1 lub 4 nietolerujących bądź niemogących stosować terapii interferonami.
- 8) Brak informacji na temat odsetka pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep włączonych do badania COSMOS.
- 9) Brak informacji na temat odsetka pacjentów nietolerujących lub z przeciwwskazaniem do stosowania terapii interferonami włączonych do badania COSMOS.
- 10) W analizie Wnioskodawcy wskazano, że „do badania włączano zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii. Chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w publikacji określono mianem non-responders, jednak nie podano dokładnej definicji tej podgrupy. Z danych ze strony clinicaltrials.gov wynika, że w próbie uwzględniono pacjentów null-responders, a więc chorych, u których nastąpiło zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] w 12 tygodniu ostatniego cyklu terapii peg-IFN i rybawiryną. Dlatego w dalszej części analizy stosowany będzie termin chorzy z brakiem odpowiedzi (ang. null-responders)”. Analitycy agencji odnaleźli na stronie clinicaltrials.gov, informację, że pacjenci zdefiniowani jako null-responders to pacjenci, nieodpowiadający na leczenie PegINF+RBV z co najmniej jedną udokumentowaną terapią PegINF+RBV trwającą przez przynajmniej 12 tygodni.
- 11) Według autorów badania COSMOS pomimo, że wyniki badań nad skutecznością symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną wskazują na istotnie mniejszą skuteczność ww. terapii u pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K w porównaniu z pacjentami bez polimorfizmu Q80K, efekt ten jest niwelowany poprzez zastosowanie połączenia symeprewiru z sofosbuwirem.

Według analityków AOTMiT brak dowodów naukowych potwierdzających wiarygodność tezy wysnutej przez autorów badania COSMOS. W publikacji Lawitz 2014 (COSMOS) nie przedstawiono analizy statystycznej wykazującej na brak różnic w skuteczności analizowanej terapii pomiędzy pacjentami z polimorfizmem i bez. Ponadto w badaniu COSMOS wykazano, że 88% pacjentów z GT1a i polimorfizmem Q80K (łącznie w obu kohortach) osiągnęło SVR12. W ChPL dla symeprewiru zamieszczono informację o niedostatecznej ilości danych, by móc ocenić wpływ obecności polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV na zmniejszenie skuteczności symeprewiru. Ponadto EMA w dokumencie EPAR Olysio 2014 podaje, że do czasu dostępności nowych dowodów naukowych, należy rozważyć zbadanie obecności polimorfizmu Q80K przed rozpoczęciem stosowania produktu Olysio w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z genotypem 1a HCV. Podobną informację została zamieszczona w CHPL Olysio.

- 12) Pomimo braku danych dotyczących skuteczności symeprewiru i sofosbuwiru w GT4, EMA (2014) rekomenduje ww. skojarzenie także dla pacjentów zakażonych HCV o genotypie 4, opierając się na wynikach z badań dotyczących skuteczności symeprewiru u pacjentów z GT1 i GT4, gdzie symeprewir wykazał się podobną skuteczność wobec obu genotypów (1 i 4). Ponadto zamieszczono informację, że u pacjentów z genotypem 4 nie stwierdzono polimorfizmu Q80K (badanie HPC3011). W oparciu o dane uzyskane z badań nad skutecznością symeprewiru u pacjentów z GT1 i GT4 wnioskuje się, że skuteczność terapii SMV+SOF±RBV będzie podobna w GT4 jak w GT1. Informacja ta znajduje odzwierciedlenie w ChPL.

Ograniczenia i uwagi dotyczące badania COSMOS

- 1) W badaniu COSMOS brak danych klinicznych dotyczących stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w populacji pacjentów z GT1 uprzednio nieleczonych z włóknieniem wątroby F0-F2.
- 2) W raporcie EPAR EMA (2014) dotyczącym stosowania symeprewiru odnaleziono informacje, że obecnie z powodu braku danych z III fazy badań klinicznych skojarzenie SMV+SOF±RBV rekomendowane jest dla pacjentów z nietolerancją bądź niekwalifikujących się do leczenia interferonami bądź wymagających natychmiastowego leczenia.
- 3) Dane z badania COSMOS nie udowadniają, że dodatek RBV do terapii SMV+SOF wpływa znacząco na ilość osiągniętych SVR, dlatego też RBV powinna być stosowana w terapii SMV+SOF tylko w indywidualnych przypadkach.
- 4) Według autorów badania COSMOS nie stwierdzono, aby dłuższy czas podawania terapii skojarzonej symeprewiru z sofosbuwirem (12 vs 24 tygodnie) wpływał na zwiększenie częstości osiągnięcia SVR12 u chorych z zakażeniem HCV: odpowiednio 94% (77/82) vs 91% (77/85).

- 5) W badaniu COSMOS brak informacji o nawrotach po 12 tygodniach leczenia (tym samym okresie, w którym raportowano SVR12). Publikacja z badania COSMOS podaje jedynie, że 6 pacjentów miało nawrót po zakończeniu leczenia, a u 5 z nich zidentyfikowano mutacje związaną z lekoopornością wirusa na symeprewir, jednakże nie definiują po jakim czasie od zakończenia leczenia nawrót badano dlatego też można jedynie przypuszczać, że nawroty mierzono w tym samym czasie co SVR.
- 6) W badaniu COSMOS podano informacje, że 5 z 6 pacjentów, u których nastąpił nawrót wirusologiczny miało substytucje aminokwasów R155K lub D168E związanych z lekoopornością na symeprewir. Nie stwierdzono substytucji aminokwasów związanych z opornością na sofosbuwir. Należy zaznaczyć, że w ChPL zamieszczono informację, że w zbiorczej analizie dotyczącej pacjentów leczonych symeprewirem w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, którzy nie osiągnęli SVR w fazach 2b i 3 kontrolowanych badań klinicznych, pojawienie się substytucji aminokwasów w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 NS3 stwierdzono u 180 z 197 (91%) pacjentów. U pacjentów, którzy nie uzyskali SVR stwierdzano specyficzne wzorce substytucji aminokwasów dla podtypu genotypu 1 HCV związane z leczeniem symeprewirem. Większość tych substytucji wykazywało zmniejszenie aktywności symeprewiru przeciw wirusowi HCV w testach replikonów w hodowlach komórkowych.
- 7) W badaniu COMOS w populacji ITT w kohorcie 1 u pacjentów leczonych schematem (SMV+SOF+RBV) przez 24 tygodnie odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR12 wydaje się być niższy (79%) w stosunku do reszty schematów zastosowanych w badaniu (>90%). Jednakże jest to schemat leczenia, który jest rekomendowany tylko w indywidualnych przypadkach.
Według wnioskodawcy: „Najniższy odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w 12 tygodniu po zakończeniu terapii odnotowano w populacji mITT w podgrupie chorych leczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR, którzy byli leczeni symeprewirem skojarzonym z sofosbuwirem i rybawiryną przez 24 tygodnie (79%) – autorzy próby zaznaczyli jednak, że może być to spowodowane znacznym odsetkiem chorych, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie z powodów niewirusologicznych lub dla których wyniki były niekompletne w tej podgrupie”.
- 8) W badaniu COSMOS odsetek pacjentów osiągających RVR (81%), w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, był niższy niż odsetek pacjentów osiągających SVR12 mierzonego po 12 tygodniach terapii, bez względu na to czy pacjenci osiągnęli RVR czy też nie (96% i 97% odpowiednio). Autorzy badania wnioskują, że RVR nie jest dobrym wskaźnikiem przewidującym SVR.
- 9) Brak danych dotyczących SVR24, a także korelacji pomiędzy odsetkiem pacjentów osiągających SVR12 i SVR24.
- 10) W badaniu COSMOS u pacjentów z z genotypem 1a z bądź bez polimorfizmu Q80K SVR12 był niższy (odpowiednio 88% vs 92%) aniżeli u chorych z genotypem 1b (95%). Jednakże odsetek pacjentów w populacji polskiej z genotypem 1a jest niski i wynosi 2.9%. Przeważający genotyp to GT1b - 97,1% wśród zakażeń genotypem GT1 i 79% wszystkich zakażeń HCV (Chlabicz 2008, Fisiak 2011).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryna

Odnaleziono 1 otwarte prospektywne badanie kliniczne oceniające symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w populacji dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1: COSMOS (publikacja Lawitz 2014).

Do badania włączano zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii. Chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w publikacji określono mianem non-responders, jednak nie podano dokładnej definicji tej podgrupy. Z danych ze strony clini-clinicaltrials.gov wynika, że w próbie uwzględniono pacjentów null-responders, a więc chorych, u których nastąpiło zmniejszenie stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ [100-krotnie] w 12. tygodniu ostatniego cyklu terapii peg-IFN i rybawiryną.

W badaniu przeprowadzono randomizację do 4 grup: terapii symeprewirem i sofosbuwirem oraz rybawiryną przez 24 tygodnie (SSoR24), terapii symeprewirem i sofosbuwirem bez rybawiryny przez 24 tygodnie (SSo24), terapii symeprewirem i sofosbuwirem oraz rybawiryną przez 12 tygodni (SSoR12) oraz terapii symeprewirem i sofosbuwirem bez rybawiryny przez 12 tygodni (SSo12). Po 12-tygodniowym okresie leczenia następował 36-tygodniowy okres obserwacji, a po 24-tygodniowej terapii 24-tygodniowa obserwacja. Data odcięcia danych: 29 stycznia 2014 r. Autorzy nie zastosowali w próbie zaślepienia. Ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora w niniejszym raporcie – próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

Głównym punktem końcowym próby była ocena częstości uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu od zakończenia leczenia (SVR12, z ang. Sustained Virologic Response), którą zdefiniowano jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia.

W badaniu ocenie poddano 2 kohorty: kohortę 1 – chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN oraz rybawiryną i stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR oraz kohortę 2 – chorych nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN i rybawiryną oraz stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby F3-F4 wg METAVIR. Większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była zbliżona między wyróżnionymi kohortami chorych, a także pomiędzy grupami leczenia wyróżnionymi w obrębie obu kohort – wyjątek stanowiła wcześniejsza odpowiedź na leczenie, polimorfizm Q80K i zaawansowanie zwłóknienia wątroby.

W badaniu nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby, jednak aby zapewnić odpowiednie wartości 95% CI w ocenie odpowiedzi na leczenie badacze założyli włączenie 30 pacjentów w każdej z grup z rybawiryną oraz 15 chorych w każdej z grup bez rybawiryny.

Wszystkie analizy przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, obejmującej chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku stosowanego w badaniu. Dla głównego punktu końcowego ocenę przeprowadzono także w populacji z wyłączeniem chorych, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodów niewirusologicznych lub których wyniki były niekompletne (analiza post-hoc; populacja non-VREXC, z ang. non-virological failure excluded). Z uwagi na to, że odsetek chorych, w przypadku których nastąpiło złamanie protokołu badania był mniejszy niż 10% całej populacji próby (4 chorych zostało włączonych do badania pomimo tego, że nie spełnili wszystkich kryteriów, 2 pacjentów otrzymało zabronione leczenie dodatkowe, a 1 chorych nie stawiał się na wizycie w 36. tygodniu), w próbie nie wykonano analizy per-protocol.

W próbie przeprowadzono także wstępną (preplanned) analizę skuteczności i bezpieczeństwa, którą wykonano, kiedy 20% chorych z kohorty 1 zakończyło zaplanowane leczenie – na jej podstawie komisja monitorująca badanie podjęła decyzję o kontynuowaniu rekrutacji pacjentów i stosowaniu w kohorcie 2 tych samych schematów leczenia, co w kohorcie 1. Autorzy podali, że z obserwacji utracono 2 (8%) chorych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

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.).

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

3.3.2.1. Porównania bezpośrednie

Odnaleziono 1 otwarte prospektywne badanie kliniczne oceniające symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w populacji dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1: COSMOS (publikacja Lawitz 2014).

pacjenci z GT1 wcześniej nieleczeni bądź z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie

Analiza skuteczności wykonana została w populacji mITT, czyli chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analizę punktu końcowego (ocena SVR12) przeprowadzono również w populacji chorych, z której wykluczono pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodów niewirusologicznych oraz chorych, dla których uzyskane dane były niekompletne (populacja non-VREXC).

W analizie weryfikacyjnej zaprezentowano wyniki dla SVR12, przełomu wirusologicznego, nawrotu wirerii, niepowodzenia wirusologicznego (virological failure) oraz niepowodzeń innych niż wirusologiczne (non-virological failure).

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (SVR12) stanowiła główny punkt końcowy w badaniu COSMOS. Zdefiniowano ją jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na

końcu okresu leczenia i niewykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia. Wszelkie dane dotyczące oceny SVR12 zawiera poniższa tabela.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z SVR12; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

Podgrupa	SSoR12	SSo12	SSoR24	SSo24	Łącznie
% (n/N)					
Kohorta 1 (F0-F2) i Kohorta 2 (F3-F4) łącznie					
92% (154/167)					
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)					
populacja mITT	96% (26/27)	93% (13/14)	79% (19/24)	93% (14/15)	90% (95% CI: 81-96) (72/80)
populacja non-VR _{Exc}	96% (26/27)	93% (13/14)	95% (19/20)	100% (13/13)	96% (71/74*)
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)					
populacja mITT	93% (25/27)	93% (13/14)	93% (28/30)	100% (16/16)	94% (95% CI: 87-98) (82/87)
populacja non-VR _{Exc}	93% (25/27)	93% (13/14)	100% (28/28)	100% (15/15)	96% (81/84*)

SSo12 symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni, **SSo24** symeprewir + sofosbuwir przez 24 tygodnie, **SSoR12** symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 12 tygodni, **SSoR24** symeprewir + sofosbuwir i rybawiryna przez 24 tygodnie; * obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem częstość uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia i wynosiła 92% (154/167), 90% w kohorcie 1 i 94% w kohorcie 2.

Z uwagi na podobne charakterystyki wyjściowe wyróżnionych w próbie kohort możliwa była łączna analiza wpływu poszczególnych czynników klinicznych na częstość SVR w 12 tygodniu. W badaniu podano, że u pacjentów wcześniej nieleczonych odsetek SVR12 był zbliżony do tego w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię peg-IFN i rybawiryną, odpowiednio 95% (38/40) vs 91% (116/127). SVR12 występowała także z podobną częstością u chorych leczonych schematem z wykorzystaniem rybawiryny, jak i bez niej (odpowiednio 91% [98/108] vs 94% [56/59]). 94% (77/82) pacjentów leczonych SOF+SMV przez 12 tygodni osiągnęło SVR, w przypadku 24 tygodniowej terapii odsetek ten wynosił 91% (77/85).

Nawrót wirerii

Nawrót wirerii odnotowano u 6 (3,6%) chorych (wyłącznie mężczyźni). Każdy z nich ukończył pełny cykl terapii. U dwóch występował polimorfizm Q80K, natomiast u jednego genotyp IL28B CC. 5 z 6 pacjentów, u których nastąpił nawrót wirusologiczny miało substytucje aminokwasów R155K lub D168E związanych z lekoopornością na symeprewir.

Przełom wirusologiczny

U żadnego z chorych biorących udział w badaniu COSMOS nie stwierdzono przełomu wirusologicznego.

Niepowodzenie wirusologiczne (virological failure)

W próbie COSMOS podano, że u żadnego chorego nie stwierdzono wirusologicznego niepowodzenia w trakcie terapii (*on-treatment failure*), włącznie z przełomem wirusologicznym.

Niepowodzenie inne niż wirusologiczne (non-virological failure)

Niepowodzenie terapii z przyczyn niewirusologicznych odnotowano u 9 (5,4%) pacjentów. Trzech z nich nie miało danych odnośnie stężenia RNA HCV w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia (miało jednak takie dane dla momentu zakończenia leczenia). U dwóch pacjentów stwierdzono niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie planowanego zakończenia leczenia, jednak przegrali udział w badaniu na skutek działań niepożądanych. U czterech pozostałych chorych stwierdzono niepowodzenie terapii z powodu wycofania zgody, agresywnego zachowania, działań niepożądanych lub wykrywalnego stężenia RNA HCV w momencie planowanego zakończenia terapii. Szczegółowe informacje w podgrupach wyróżnionych z uwagi na schemat leczenia oraz stopień zwłóknienia wątroby zaprezentowano poniżej.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie inne niż wirusologiczne; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie

SSoR24	SSo24	SSoR12	SSo12	Łącznie
Kohorta 1 (F0-F2, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)				
N	24	15	27	14
n (%)	5 (20,8%)*	1 (6,7%)*	0 (0%)	0 (0%)
Kohorta 2 (F3-F4, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub uprzednio nieleczeni)				
N	30	16	27	14

n (%)	2* (6,7%*)	1 (6,3%*)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,4%*)
-------	------------	-----------	--------	--------	-----------

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

3.3.2.2. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie doniesień konferencyjnych

W wyniku dodatkowego przeglądu doniesień konferencyjnych włączono 5 streszczeń prezentujących wstępne wyniki 3 prospektywnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii symeprewirem i sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *EI-Hamdi 2014*, *INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)* i *TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)*. Przy opisie wyników skorzystano także z posterów konferencyjnych. Wszystkie badania opisano jako próby jednoramienne, pomimo iż w *INSPIRE C* i *TRIO* wyjściowo wyróżniono 3 grupy leczenia. W przypadku próby *TRIO* z analizy wykluczono 2 grupy, w których nie stosowano symeprewiru (sofosbuwir podawano z rybawiryną, z lub bez peg-IFN). Również z badania *INSPIRE C* wykluczono 1 grupę bez symeprewiru (lek ten zastąpiono placebo, stosowanym w celu utrzymania zaślepienia), a pozostałe 2 grupy uwzględniono w opisie – ponieważ jednak żadna z nich nie spełniała kryteriów komparatora, analizowane badanie również opisano jako próbę jednoramienną dotyczącą dwóch różnych schematów leczenia – SSoR12, symeprewir, sofosbiwir i rybawirina przez 12 tygodni oraz SSoD16, symeprewir, sofosbuwir i suplementacja witaminą D przez 16 tygodni (zgodnie z *ChPL Sovaldi 2014* w określonych przypadkach terapia sofosbuirem może trwać dłużej niż zalecane 12 tygodni, ale nie dłużej niż przez 24 tygodnie).

We wszystkich grupach leczenia włączonych do analizy oceniano chorych zakażonych HCV-1 (stanowili oni całą populację badań *EI-Hamdi 2014* i *INSPIRE C*; w próbie *TRIO* uwzględniono także niewielki odsetek [1%] pacjentów z genotypem 2 lub mieszanym, gdyż nie zastosowano w kryteriach selekcji ograniczenia odnośnie genotypu wirusa). Ponadto w badaniu *INSPIRE C* włączano chorych z zaburzeniami psychiatrycznymi stanowiącymi przeciwwskazanie do leczenia z użyciem interferonu, w pozostałych badaniach nie sprecyzowano takiej informacji. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych prowadzonych w populacji chorych z HCV-4.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny; badania *EI-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTM; Ocenia NICE	Okres obserwacji	Oceniany schemat leczenia	Liczba chorych	Liczba ośrodków
<i>EI-Hamdi 2014</i>	prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA; 5/8	12 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF przez 12 tygodni	Populacja ogółem (grupa SSo12): N = 63	jednoośrodkowe
<i>INSPIRE C (Basu 2014, Basu 2014a)</i>	prospektywne badanie z grupą kontrolną z zaślepieniem [^]	IVA; 4/8	12 lub 16 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF + RBV przez 12 tygodni; SMV + SOF + witamina D przez 16 tygodni	Populacja ogółem: N = 60 [^] ; Grupa SSoR12: n = 20 (33%*) [^] ; Grupa SSoD16: n = 20 (33%*) [^] _§	bd.
<i>TRIO (Bacon 2014, Dieterich 2014, Flamm 2014)</i>	prospektywne badanie z grupą kontrolną bez zaślepienia [‡]	IVA; 5/8	12 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	SMV + SOF ± RBV przez 12 tygodni	Populacja ogółem: N = 955 [‡] ; Grupa SSoR12: n = 320 [‡]	150 (USA)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu wyróżniono grupę, która nie spełniała kryteriów raportu (brak symeprewiru) i nie została opisana: placebo stosowane zamiast symeprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną przez 16 tygodni (n = 20);

[§] według opis zamieszczony w doniesieniu *Basu 2014a* w grupie SSoD16 zastosowano 16-tygodniową terapię, natomiast w materiałach dodatkowych (poster konferencyjny) podano, że okres leczenia wynosił 12 tygodni; w raporcie przyjęto, że prawidłowe dane zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym;

[‡] w badaniu wyróżniono grupy z sofosbuwirem podawanym z peg-IFN i rybawiryną (n = 384) lub wyłącznie z rybawiryną (n = 227), których nie opisano w raporcie ze względu na brak symeprewiru (lub dodatkowo z powodu obecności peg-IFN); dodatkowo włączono 24 chorych, którzy otrzymywali niestandardowe leczenie (ang. *non-standard therapies*), na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że zostali oni włączeni do populacji badania, ale nie uwzględniono ich w ocenie SVR12.

W badaniach *EI-Hamdi 2014* i *INSPIRE C* uwzględniano pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, z kolei w próbie *TRIO* nie zastosowano ograniczenia ze względu na genotyp wirusa, dlatego w grupie uwzględnionej w raporcie znalazł się również niewielki odsetek [1%] chorych z genotypem 2 lub mieszanym). Ponadto w badaniach, *EI-Hamdi 2014* i *TRIO* oceniano pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i po niepowodzeniu terapii, którzy stanowili około połowę populacji tych prób (54% i 52%), a także chorych z lub bez marskości wątroby, przy czym marskość występowała odpowiednio u 40% i 45% leczonych.

Natomiast badanie *INSPIRE C* przeprowadzono w populacji chorych wcześniej nieleczonych z powodu zakażenia HCV, wiadomo również, że u 10% chorych w grupie SSoR12 występowało włóknienie wątroby 4 stopnia (odpowiadające marskości); w drugiej grupie z tego badania, SSoD16, żaden chory nie wykazywał marskości.

W próbie *El-Hamdi 2014* stosowano dwulekową terapię symeprewirem i sofosbuwirem przez 12 tygodni, podobnie w badaniu *TRIO*, z tym że możliwe było również zastosowanie rybawiryry. W badaniu *INSPIRE C* w jednej z grup uwzględnionych w raporcie stosowano 12-tygodniowe leczenie symeprewirem, sofosbuwirem i rybawiryry, natomiast w drugiej – terapię 16-tygodniową symeprewirem, sofosbuwirem i suplementacją witaminą D. W poniższej tabeli przedstawiono opis interwencji medycznych stosowanych w opisywanych badaniach bez grupy kontrolnej.

Tabela 20. Opis interwencji stosowanej u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryry; badania *El-Hamdi 2014*, *INSPIRE C* i *TRIO*.

Badanie	N	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<i>El-Hamdi 2014</i>	63	SSo12: symeprewir + sofosbuwir, przez 12 tygodni	nie sprecyzowano
<i>INSPIRE C</i> [^]	20	SSoR12: symeprewir 150 mg/dzień# + sofosbuwir 400 mg/dzień# + rybawiryryna 1000 mg/dzień#, przez 12 tygodni	dozwolone produkty lecznicze: Haldol, Cogentin, Abilify, Lunesta, Xa-nax, Klonopina; dodatkowo: kwas acetylosalicylowy, inhibitory konwertazy angiotensyny, hydrochlorotiazyd
	20	SSoD16: symeprewir 150 mg/dzień# + sofosbuwir 400 mg/dzień + witamina D 5000 mg/dzień#, przez 16 tygodni	
<i>TRIO</i> [§]	320	SSoR12: symeprewir + sofosbuwir ± rybawiryryna, przez 12 tygodni	nie sprecyzowano

[^] w badaniu wyróżniono dodatkowo grupę z placebo dopasowanym do symeprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), sofosbuwirem i rybawiryryną, stosowanymi przez 16 tygodni, która nie spełniała kryteriów interwencji przyjętych w raporcie i nie została opisana;

symeprewir stosowano z posiłkiem (*meal*), sofosbuwir i witaminę D z popołudniowym/wieczornym posiłkiem (*dinner*), a rybawiryrynę z głównym posiłkiem w ciągu dnia (*dinner*);

§ w badaniu wyróżniono;

We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono wyniki wstępnych analiz skuteczności klinicznej, w ramach której przedstawiono ocenę częstości występowania SVR12. W próbie *El-Hamdi 2014* w ocenie tego punktu końcowego uwzględniono pacjentów, którzy w momencie odcięcia danych ukończyli leczenie i mieli wykonany pomiar stężenia RNA HCV w 12 tygodniu obserwacji (2 spośród 63 włączonych). Dodatkowo autorzy tej próby przedstawili ocenę częstości występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, wyniki prezentowano w przeliczeniu na populację ogółem) oraz nawrotu wirerii. Podobnie w badaniu *TRIO* ocenę SVR12 wykonano w obrębie chorych z dostępnymi wynikami pomiaru wirerii po 12 tygodniach obserwacji (populacja ITT), ale wykonano również ocenę z wykluczeniem pacjentów, którzy przerwali leczenie z określonych przyczyn (populacja PP). Natomiast w próbie *INSPIRE C* ocenę odpowiedzi wirusologicznej wykonano dla 30 chorych, ale zaznaczyć przy tym należy, że wyjściowo leczenie otrzymywało 20 chorych, nie wiadomo dlaczego w prezentacji wyników uwzględniono większą liczbę pacjentów.

Na podstawie włączonych badań można stwierdzić, że częstość uzyskiwania SVR w 12 tygodniu od zakończenia leczenia symeprewirem skojarzonym z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryry) mieściła się w zakresie od 82-100%. W badaniu *TRIO* w większości analiz w podgrupach (wiek, płeć, rasa, podtyp HCV, rodzaj ośrodka, wyjściowa wirerii) częstość SVR12 była zbliżona. Wykazano natomiast, że u chorych wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV odsetek pacjentów z SVR12 był istotnie większy u pacjentów bez marskości wątroby w porównaniu do chorych z marskością – odpowiednio 88% vs 75%, $p = 0,040$ dla populacji ITT i 99% vs 85%, $p = 0,008$ dla populacji PP. Z kolei u pacjentów poddanych wcześniejszej terapii w analizie dla populacji PP dowiedziano, że trwała odpowiedź wirusologiczna w 12 tygodniu po zakończeniu terapii była częstsza u kobiet niż u mężczyzn oraz u chorych bez marskości wątroby niż pacjentów z marskością, odpowiednio 96% vs 81%, $p = 0,017$ oraz 94% vs 80%, $p = 0,018$.

W badaniu *El-Hamdi 2014* szybka odpowiedź wirusologiczna wystąpiła u 71,4% chorych. Nie zaobserwowano, aby częstość występowania RVR różniła się pomiędzy chorymi wcześniej nieleczonymi, a pacjentami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, z kolei była widocznie większa u pacjentów bez marskości w porównaniu do chorych z marskością, odpowiednio 81,6% vs 64,0%. Ponadto w próbie tej podano, że u żadnego chorego, który uzyskał SVR12 nie odnotowano nawrotu wirerii, a także, że u żadnego pacjenta nie odnotowano niepowodzenia stosowanej terapii (*failed to respond to therapy*).

Szczegóły dotyczące oceny skuteczności klinicznej w odnalezionych badaniach bez grupy kontrolnej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ocena skuteczności klinicznej w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej oceny efektywności klinicznej symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryiny; badania El-Hamdi 2014, INSPIRE C i TRIO.

	Rodzaj analizy				
	El-Hamdi 2014	INSPIRE C#		TRIO	
		SSoR12	SSoD16	ITT	PP
SVR12					
Ogółem, genotyp 1	2/2 (100%)	29/30## (96,7%)	30/30## (100%)	226*/276 (82%) [^]	227*/252 (90%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1	bd.	bd.	bd.	110*/132 (83%) [^]	109*/117 (93%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1a	bd.	bd.	bd.	68*/85 (80%) [^]	68*/74 (92%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1b	bd.	bd.	bd.	33*/36 (92%) [^]	33*/34 (97%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1, brak marskości	bd.	bd.	bd.	68*/77 (88%) [^]	68*/69 (99%) [^]
Nieleczeni, genotyp 1, marskość	bd.	bd.	bd.	41*/55 (75%) [^]	41*/48 (85%) [^]
Leczeni, genotyp 1	bd.	bd.	bd.	117*/144 (81%) [^]	117*/135 (87%) [^]
Leczeni, genotyp 1a	bd.	bd.	bd.	70*/86 (81%) [^]	70*/80 (88%) [^]
Leczeni, genotyp 1b	bd.	bd.	bd.	32*/40 (80%) [^]	32*/39 (82%) [^]
Leczeni, genotyp 1, marskość ^{^^}	bd.	bd.	bd.	56*/74 (76%) [^]	56*/70 (80%) [^]
Leczeni, genotyp 1, brak marskości ^{^^}	bd.	bd.	bd.	61*/70 (87%) [^]	61*/65 (94%) [^]
Leczeni, genotyp 1, brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	bd.	bd.	bd.	82% ^{^s}	85% ^{^s}
Leczeni, genotyp 1, odpowiedź częściowa lub nawrót choroby	bd.	bd.	bd.	82% ^{^\$}	88% ^{^\$}
Nawrót wirerii					
Ogółem	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w niniejszym raporcie uwzględniono grupę z 12-tygodniową terapią symeprewirem, sofosbuwirem i rybawiryną (schemat SSoR12) oraz grupę z 16-tygodniową terapią symeprewirem i sofosbuwirem oraz dodatkową suplementacją witaminą D (SSoD16); w badaniu wyróżniono dodatkowo grupę sofosbuwir + rybawiryna i placebo stosowane zamiast symeprewiru w celu utrzymania zaślepienia – nie uwzględniona w analizie ze względu na brak symeprewiru;

ocenę częstości SVR12 przedstawiono dla 30 chorych w każdej z grup, natomiast wyjściową charakterystykę zaprezentowano dla 20 pacjentów włączonych do poszczególnych grup badania; nie wiadomo dlatego wyn ki przedstawino dla większej liczby chorych;

[^] na podstawie materiałów dodatkowych (poster konferencyjny);

^{^^} dane dostępne w materiałach dodatkowych (poster konferencyjny) zawierały błąd – na wykresie zamieniono liczebności chorych z marskością lub bez niej; prawidłowe liczebności podgrup ustalono na podstawie analizy wyjściowych charakterystyk pacjentów;

^{\$} dane odczytano z wykresu.

3.3.2.3. Badania oceniające częstość samoistnej eradykacji wirusa w przebiegu przewlekłego WZW typu C

W ocenie częstości występowania samoistnej eradykacji wirusa HCV w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C uwzględniono 6 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, opisanych w publikacjach pełnotekstowych: *El-Attar 2010*, *Scott 2006* i *Watanabe 2003*, lub w abstraktach doniesień konferencyjnych: *Lee 2013*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011*. Badania charakteryzowały się umiarkowaną lub dobrą jakością w ocenie prób jednoramiennych z zastosowaniem kryteriów NICE, otrzymując od 5 do 6 punktów.

Włączone próby miały na celu ocenę częstości występowania samoistnej eradykacji HCV w naturalnym przebiegu tego zakażenia. Autorzy prezentowali wyniki po kilku lub kilkunastu latach obserwacji ogółem dla włączonych chorych, a także w obrębie podgrup analizowali czynniki, które mogły wpłynąć na eliminację RNA HCV z surowicy lub na utrzymanie się przewlekłego zakażenia HCV. Badanie *Scott 2006* było próbą przeprowadzoną w obrębie rdzennych mieszkańców Alaski lub amerykańskich Indian z potwierdzonym

przewlekłym zakażeniem HCV. Chorych włączano w okresie od lipca 1992 do stycznia 2003 roku, a obserwację rozpoczynano od drugiego pomiaru potwierdzającego wyjściową obecność RNA HCV w osoczu i kontynuowano do momentu ostatniego testu na obecność wirerii. Z kolei próba *El-Attar 2010* była badaniem opartym na społeczności lokalnej (ang. *community-based study*), w której włączano chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko HCV i na obecność RNA wirusa wykonanym w ramach programu prewencji WZW typu C w Egipcie w 1997 roku. Próbę tą rozpoczęto skryningiem chorych w latach 2004-2007, których po włączeniu monitorowano w regularnych 6-miesięcznych odstępach czasu. Wyniki przedstawiono po okresie 10 lat od przeprowadzenia badania przekrojowego w 1997 roku. Badanie *Lee 2013* miało na celu ocenę wpływu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu na samoistną eradykację HCV u chorych w Chinach, natomiast próby *Watanabe 2003*, *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011* włączały pacjentów z obszaru endemicznego występowania zakażenia wirusem HCV w Japonii, poszczególne próby przeprowadzono w okresie pomiędzy 1991 a 2010 r., ale nie wiadomo czy oceniano w nich tą samą populację.

W dwóch włączonych badaniach przedstawiono definicję spontanicznej eradykacji wirusa HCV. W próbie *El-Attar* zdefiniowano ją jako obecność przeciwciał anti-HCV przy braku wykrywalnego RNA HCV – u chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność RNA HCV na końcu badania zanik RNA HCV potwierdzano po upływie 6 miesięcy. Z kolei w badaniu *Scott 2006* w ramach oceny spontanicznej eliminacji wirusa HCV wyróżniono 3 podgrupy: (I) pacjentów ze sporadyczną (*intermittent*) wirerią, których definiowano jako pacjentów z pojedynczym ujemnym wynikiem testu na obecność RNA wirusa HCV, a następnie uzyskujących dodatnie wyniki tego testu, (II) chorych z możliwą (*possible*) eradykacją, czyli pacjentów z jednym ujemnym wynikiem testu na obecność RNA wirusa HCV, przy braku dalszych testów oraz (III) pacjentów z prawdopodobną (*probable*) eradykacją wirusa HCV, u których wielokrotnie uzyskano ujemne wyniki testu. W badaniach *Watanabe 2009* i *Watanabe 2011* podano tylko, że utrzymywanie się samoistnej eradykacji wirusa potwierdzano drugim niezależnym pomiarem wykonywanym po okresie co najmniej 12 miesięcy.

Tabela 22. Częstość występowania samoistnej eradykacji wirusa u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV.

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja	Częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV	Dane dodatkowe
<i>El-Attar 2010</i>	10 (SD: bd.)	przewlekłe WZW C, nieleczeni, bez marskości wątroby	1,9%/rok/osobę*	Mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych starszych, otyłych, z przeprowadzoną operacją chirurgiczną, palących, z schistosomatozą oraz z wykonaną transfuzją krwi Po 10 latach obserwacji u żadnego z pacjentów z samoistną eradykacją nie stwierdzono HCC i marskości wątroby, u 1 (2,9%) wystąpiło natomiast okołowrotne zwłóknienie wątroby
<i>Lee 2013</i>	18* (SD: bd.); okres obserwacji od 1991 r. do 2008 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	2,4%/rok/osobę*	Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u kobiet oraz pacjentów z niską aktywnością ALT ($p < 0,05$)
<i>Scott 2006</i>	średnia: 7 (zakres: 1 miesiąc - 18,5 roku); 943 pacjento-lata	przewlekłe WZW C, nieleczeni	1,18%/rok/osobę* częstość: <i>chorzy ze sporadyczną wirerią lub z prawdopodobną albo możliwą eradykacją:</i> 1,15% (95% CI: 0,57%; 2,06%) /rok/osobę <i>chorzy z prawdopodobną lub możliwą eradykacją:</i> 0,74% (95% CI: 0,30%; 1,53%) /rok/osobę	Rozkład genotypów u chorych z samoistną eradykacją: genotyp 1a: 4 chorych genotyp 1b: 5 chorych genotyp 2b: 1 chory Biorąc pod uwagę chorych z prawdopodobną i możliwą samoistną eradykacją częstość eradykacji w genotypie 1 wyniosła 5,3%*, a w genotypie 2 3,1%* Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u młodszych chorych ($p = 0,04$) i z niską aktywnością ALT ($p = 0,005$)
<i>Watanabe 2003</i>	średnia: 7,2 (SD: 2,4; zakres: 1-10 lat); okres obserwacji od 1991 r. do 2001 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	0,5%/rok/osobę	Rozkład genotypów u chorych z samoistną eradykacją: genotyp 1b: 11 chorych genotyp 2a: 1 chory genotyp 2b: 4 chorych (w badaniu nie przedstawiono częstości poszczególnych genotypów dla całej populacji) Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku ($p = 0,00006$), u których nie przeprowadzono transfuzji krwi ($p = 0,032$) oraz z brakiem objawów przewlekłej choroby wątroby w badaniu ultrasonograficznym ($p = 0,0007$)

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja	Częstość samoistnej eradykacji wirusa HCV	Dane dodatkowe
Watanabe 2009	średnia: 16,0 (SE: 0,16; 95% CI: 15,7; 16,4); okres obserwacji od 1991 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	0,73%/rok/osobę^{*^} częstość skumulowana: 0,047 (95% CI: 0,031; 0,072) /5 lat/osobę 0,071 (95% CI: 0,049; 0,103) /10 lat/osobę 0,111 (95% CI: 0,075; 0,163) /15 lat/osobę	Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku oraz niskim mianem przeciwciał anti-HCV (p < 0,001)
Watanabe 2011	średnia: 16,8 (SE: 0,2); okres obserwacji od 1991 r. do 2010 r.	przewlekłe WZW C, nieleczeni	0,84%/rok/osobę^{*^} częstość skumulowana: 0,081 (95% CI: 0,057; 0,116)/10 lat/osobę	Samoistna eradykacja wirusa była znacznie częstsza u pacjentów z genotypem TT IL28B (43/349, 12,3%) w porównaniu do chorych z genotypem TG i GG (2/107, 1,9%), p < 0,001. Większe prawdopodobieństwo uzyskania samoistnej eradykacji u chorych z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku (p < 0,01), niskim mianem przeciwciał anti-HCV (p < 0,01) oraz niską aktywnością AST (p = 0,01)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; w celu obliczenia rocznej częstości samoistnej eradykacji wirusa korzystano z wzoru: $1 - (1 - \text{częstość lub odsetek chorych z samoistną eliminacją wirusa})^{(1/\text{okres obserwacji})}$;

** w badaniu podano, że u pacjentów uzyskujących samoistną eradykację wirusa aż do końca okresu obserwacji ocena RNA HCV w osoczu dawała wyniki ujemne;

^ przeliczono z wartości częstości skumulowanej na 10 lat obserwacji.

3.3.2.4. Dodatkowa ocena efektywności klinicznej symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015

Celem badania była ocena skuteczności terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, u chorych z zakażeniem HCV-1.

Pod względem metodologicznym jest to badanie retrospektywne, jednoramienne. Wśród ocenianych punktów końcowych badania były SVR12 – trwała odpowiedź wirusologiczna 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia i RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna.

Pacjenci w ramach interwencji otrzymywali sofosbuwir doustnie w dawce 400 mg raz na dobę i symeprewir doustnie w dawce 150 mg raz na dobę z lub bez rybawiryny (doustnie 1000 mg dziennie u osób o wadze ciała poniżej 75 kg lub 1200 mg na dobę u osób o wadze ciała 75 kg lub więcej). W sumie interwencję podawano przez 12 tygodni.

Do badania włączono 61 pacjentów. Wszyscy byli co najmniej 3 miesiące po transplantacji wątroby, kiedy rozpoczęto terapię przeciwwirusową. Średni czas po transplantacji wątroby wyniósł 5,4 roku [1,9-8,4 lat]. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat (58-65 lat). Genotyp 1a stanowiły 57% pacjentów, genotyp 1b, stanowił 43%.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Charakterystyka	Ogólna liczba pacjentów (n=61)
Peć męska, n (%)	32 (52)
Wiek, lata (zakres)	61 (58-65)
Czas po transplantacji wątroby, lata (zakres)	5,4 (1,9-8,4)
Przeszczep nerki, n (%)	3 (6)
HCV genotyp 1a, n (%)	35 (57)
HCV genotyp 1b, n (%)	26 (43)
Brak odpowiedzi lub nawrotu wcześniejszego leczenia, n (%)	42 (69)
Przerwane wcześniejsze leczenie z powodu działań niepożądanych, n (%)	13 (21)
Wcześniejsze leczenie Inhibitorem proteazy, n (%)	5 (8)
METAVIR F0-F2, n (%)	38 (62)
METAVIR F3-F4, n (%)	23 (38)
Niewyrównana czynność wątroby, n (%)	8 (13)

*Dane podano jako n (%) lub mediana (IQR).

W populacji ogólnej z HCV1 SVR12 został osiągnięty u 93,4% [95%CI: 84%-97%] leczonych terapią symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni. W subpopulacji z genotypem 1b SVR12 został osiągnięty u 100% (95%CI: 87%-100%), podczas gdy w subpopulacji z genotypem 1a SVR12 został osiągnięty u 89% (95%CI: 74% -95%). Zaawansowane włókniecie (F3-F4 METAVIR) wiązało się ze zmniejszeniem skuteczności przeciwwirusowej u pacjentów z genotypem 1a [SVR12 = 67% (95%CI: 39% -86%); p= 0,01].

Tabela 24. Odpowiedź wirusologiczna według podtypów genotypu HCV 1

	Genotyp 1a			Genotyp 1b		
	METAVIR F0-F2 (n=23)	METAVIR F3-F4 (n=12)	p	METAVIR F0-F2 (n=15)	METAVIR F3-F4 (n=11)	p
RVR	19 (83)	4 (33)	0,007	11 (73)	7 (64)	0,68
Tydz. 8	22 (96)	12 (100)	-	14 (93)	10 (91)	-
Koniec leczenia	23 (100)	12 (100)	-	15 (100)	11 (100)	-
SVR12 [95% CI]	23 (100) [88-100]	8 (67) [39-86]	0,01	15 (100) [79-100]	11 (100) [74-100]	-

*Dane podano jako n (%) lub zakres [%].

Źródło: Gutierrez JA, et. al. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 21:823-830, 2015.

3.3.2.5. Skuteczność kliniczna leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w przebiegu przewlekłego WZW typu C

W związku z rozpoczęciem finansowania od dnia 1 lipca 2015 r. (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.) preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)” w populacji zbliżonej do wnioskowanej dla preparatu Olysio (symeprewir), tj. pacjenci z potwierdzoną obecnością zakażenia genotypem 1 lub genotypem 4 HCV z przeciwwskazaniem do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem, w celu dokonania porównania ww. terapii, zestawiono wyniki skuteczności klinicznej preparatu Viekirax/Exviera. Wyniki pochodzą z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015.

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV bez marskości

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej oraz uprzednio nieleczonych:

- z genotypem 1a wynosił:
 - dla schematu 3D – [] (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – od 95% [] (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – [] [] (pacjenci bez marskości, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),
- z genotypem 1b wynosił:
 - dla schematu 3D – [] (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – od [] do 99,5% (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D – [] (pacjenci bez marskości, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),
 - dla schematu 3D+RBV – od 96,6% do [] (pacjenci bez marskości, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),
- z genotypem 1 wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV – 96,2% (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – od 96,3% do [] (pacjenci bez marskości, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z marskością

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej oraz uprzednio nieleczonych:

- z genotypem 1a wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV –92,2% (pacjenci z marskością, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – 85,5% (pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),
- z genotypem 1b wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV –100% (pacjenci z marskością, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – 97,8% (pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),
- z genotypem 1 wynosił:
 - dla schematu 3D+RBV – 94,2% (pacjenci z marskością, uprzednio nieleczeni),
 - dla schematu 3D+RBV – 90,2% (pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii dwulekowej),

Populacja pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV bez marskości

- z genotypem 4 wynosił:
 - dla schematu 2D+RBV – [REDACTED] (pacjenci bez marskości, uprzednio nieleczeni), dla schematu
 - dla schematu 2D+RBV – 100% (pacjenci z marskością, po niepowodzeniu terapii dwulekowej).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Autorzy badania COSMOS analizę bezpieczeństwa wykonali w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Wyniki przedstawiono poniżej łącznie dla obu wyróżnionych w badaniu kohort, ze szczególnym uwzględnieniem porównania 12- vs 24-tygodnie leczenia (bez względu na wykorzystanie rybawiryny).

3.3.3.1. Porównania bezpośrednie

Zdarzenia niepożądane ogółem

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 87% chorych, z czego u większości (88%) raportowano działania niepożądane o nasileniu 1 lub 2 stopnia ciężkości. Działania niepożądane 3 lub 4 stopnia stwierdzono u około 11% chorych.

W podgrupie pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowym (bez względu na stosowanie rybawiryny) częstość działań niepożądanych była znacznie większa niż w podgrupie chorych otrzymujących schemat 12-tygodniowy, odpowiednio 94% vs 80%. Podobnie w przypadku zastosowania dłuższego okresu leczenia większa była częstość działań niepożądanych 4 stopnia ciężkości (5% vs 1%).

W publikacji podano także, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi w próbie COSMOS były: zmęczenie (52 pacjentów, 31%), ból głowy (33, 20%) oraz nudności (26, 16%). Żadne nie zostało uznane za istotne klinicznie. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku klinicznego zapalenia trzustki.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS.

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
ogółem	46 (85%)	20 (71%)	66 (80%)*	51 (94%)	29 (94%)	80 (94%)*	146 (87%)
1 lub 2 stopnia	40 (74%)	18 (64%)	58 (71%)*	45 (83%)	25 (81%)	70 (82%)*	128 (77%)
3 stopnia	5 (9%)	2 (7%)	7 (9%)*	5 (9%)	1 (3%)	6 (7%)*	13 (8%)
4 stopnia	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)*	1 (2%)	3 (10%)	4 (5%)*	5 (3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Działania niepożądane związane ze stosowaną terapią

Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono ogólnie u 68% chorych – występowały częściej u chorych leczonych przez 24 tygodnie w porównaniu do pacjentów leczonych 12 tygodni, odpowiednio 73% vs 62%. Działania niepożądane możliwie związane z leczeniem w podobnym stopniu dotyczyły symeprewiru, sofosbuwiru (odpowiednio 56% i 51%), natomiast były częstsze w przypadku rybawiryny (70%).

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi ze stosowanym leczeniem; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
związane z leczeniem	38 (70%)	13 (46%)	51 (62%)*	42 (78%)	20 (65%)	62 (73%)*	113 (68%)
możliwie związane z symeprewirem (possibly)	31 (57%)	13 (46%)	44 (54%)*	32 (59%)	17 (55%)	49 (58%)*	93 (56%)
możliwie związane z sofosbuwirem (possibly)	25 (46%)	10 (36%)	35 (43%)*	31 (57%)	19 (61%)	50 (59%)*	85 (51%)
możliwie związane z rybawiryną (possibly)	36 (67%)	-	36 (44%)*	40 (74%)	-	40 (47%)*	76 (70%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poważne (serious) działania niepożądane (SAEs)

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 2% chorych – obserwowano je jedynie u pacjentów leczonych symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przez 24 tygodnie. W schemacie z rybawiryną odnotowano: kamice żółciową, rozerwanie siatkówki i pogorszenie widzenia oraz toksyczność związaną z zazywaniem alkoholu i narkotyków, natomiast w schemacie bez rybawiryny niedokrwistość. Żadne z SAEs nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
Poważne działania niepożądane (serious)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (3%)	4 (4,7%)*	4 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Działania niepożądane prowadzące do zgonu

W trakcie terapii zaobserwowano tylko jeden zgon – dotyczył on chorego leczonego 24-tygodniowym schematem skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem i rybawiryną. Śmierć pacjenta nastąpiła w wyniku toksyczności związanej z zazywaniem alkoholu i nieprzepisanych leków.

Ponadto podczas okresu obserwacji odnotowano drugi zgon spowodowany niedokrwinnym udarem mózgu. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z prowadzoną terapią.

Tabela 28. Działania niepożądane prowadzące do zgonu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
prowadzące do zgonu (w trakcie leczenia)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)*	1 (1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Przedwczesne przerwanie leczenia z powodu AEs występowało rzadko – odnotowano je u 2% chorych w populacji ogólnej. Wszystkie obserwowane przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy byli leczeni 24-tygodniowym schematem analizowanej terapii (z lub bez rybawiryny) (z czego 3 chorych przerwało leczenie w okresie pierwszych 12 tygodni).

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z AEs prowadzącymi do całkowitego przerwania terapii ; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuiwrem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
prowadzące do przerwania terapii wszystkimi lekami	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%) [^]	2 (7%) ^{^^}	4 (4,7%)*	4 (2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] toksyczność związana z zazywaniem alkoholu i nieprzepisanych leków oraz agresja;^{^^} wzrost stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi odnotowany w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego (przypadek uznany za mało prawdopodobnie [ang. *doubtful*] związany z leczeniem) oraz niewydolność nerek (niezwiązana z leczeniem); objawy obu działań niepożądanych ustąpiły po zakończeniu leczenia.**Działania niepożądane o specjalnym znaczeniu**

Ogółem do najczęstszych działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu należały: wysypka (17%), niedokrwistość (14%) oraz świąd (11%). Większość obserwowanych działań występowała u podobnego odsetka pacjentów w podgrupach 24- i 12-tygodniowego leczenia – wyjątek stanowiła niedokrwistość, która występowała znacznie częściej w dłuższym okresie terapii (odpowiednio 20% vs 9%).

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z AEs o specjalnym znaczeniu; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuiwrem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
wzrost stężenia bilirubiny [#]	5 (9%)	0 (0%)	5 (6%)*	6 (11%)	1 (3%)	7 (8%)*	12 (7%)
wysypka ^{^†}	11 (20%)	3 (11%)	14 (17%)*	10 (19%)	5 (16%)	15 (18%)*	29 (17%)
świąd [^]	5 (9%)	4 (14%)	9 (11%)*	9 (17%)	1 (3%)	10 (12%)*	19 (11%)
neutropenia [^]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)*	1 (1%)
niedokrwistość [^]	7 (13%)	0 (0%)	7 (9%)*	16 (30%)	1 (3%)	17 (20%)*	24 (14%)
reakcje nadwrażliwości na światło ^{^†}	3 (6%)	2 (7%)	5 (6%)*	2 (4%)	2 (7%)	4 (5%)*	9 (5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] działanie o specjalnym znaczeniu;[^] działanie o znaczeniu klinicznym;[†] większość przypadków wysypki i nadwrażliwości na światło**Wyniki badań laboratoryjnych**

Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych należały hiperglikemia (62% chorych), zwiększenie stężenia bilirubiny (45%) oraz wzrost aktywności amylazy w trzustce (46%). Obydwa powyższe działania niepożądane były jednymi, które wystąpiły w 4 stopniu ciężkości, przy czym były to dwa pojedyncze przypadki w grupach Sso24 i SSo12. Większość poszczególnych nieprawidłowych wyników laboratoryjnych występowała z podobną częstością podczas leczenia trwającego 12 tygodni, jak i terapii 24-tygodniowej. Podczas dłuższego okresu leczenia w jakimkolwiek stopniu ciężkości obserwowano jedynie znacznie więcej przypadków redukcji stężenia Hb (12% vs 5%) oraz wydłużenia czasu protrombinowego (19% vs 11%), zaś w stopniu 3-4. podwyższonej aktywności amylazy (12% vs 6%). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych podgrup.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z nieprawidłowymi wartościami badań laboratoryjnych; symeprewir w skojarzeniu z sofosbuiwrem ± rybawiryną; pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN α i rybawiryną; badanie COSMOS

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
Ogółem							
hiperbilirubinemia	32 (59%)*	6 (21%)*	38 (46%)*	29 (54%)*	8 (26%)*	37 (44%)*	75 (45%)*
zmniejszenie stężenia Hb	3 (6%)*	1 (4%)*	4 (5%)*	9 (17%)*	1 (3%)*	10 (12%)*	14 (8%)*
podwyższona aktywność amylazy trzustkowej	26 (48%)*	8 (29%)*	34 (41%)*	25 (46%)*	17 (55%)*	42 (49%)*	76 (46%)*
hiperglikemia	35 (65%)*	15 (54%)*	50 (61%)*	32 (59%)*	22 (71%)*	54 (64%)*	104 (62%)*
wydłużony czas protrombinowy	8 (15%)*	1 (4%)*	9 (11%)*	12 (22%)*	4 (13%)*	16 (19%)*	25 (15%)*
3.-4. stopień[^]							

AEs	SSoR12 N = 54	SSo12 N = 28	Schemat 12 tyg. N = 82*	SSoR24 N = 54	SSo24 N = 31	Schemat 24 tyg. N = 85*	Łącznie N = 167
hiperbilirubinemia	3 (6%)*	1 (4%)*	4 (5%)*	6 (11%)*	1 (3%)*	7 (8%)*	11 (7%)*
zmniejszenie stężenia Hb	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)*	1 (1%)*	1 (1%)*
podwyższona aktywność amylazy trzustkowej	5 (9%)*	0 (0%)	5 (6%)*	7 (13%)*	3 (10%)*	10 (12%)*	15 (9%)*
hiperglikemia	1 (2%)*	3 (11%)*	4 (5%)*	2 (4%)*	3 (10%)*	5 (6%)*	9 (5%)*
wydłużony czas protrombinowy	1 (2%)*	0 (0%)	1 (1%)*	0 (0%)	1 (3%)*	1 (1%)*	2 (1%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ działania 4. stopnia odnotowano tylko w grupie SSo24 w kohorcie 2 dla hiperbilirubinemii oraz w grupie w grupie SSoR12 w kohorcie 1 dla podwyższonej aktywności amylazy.

Uwagi analityków

Analitycy agencji odnaleźli dodatkowo informacje, że działania niepożądane takie jak wzrost stężenia bilirubiny, wysypka, niedokrwistość były częściej raportowane u pacjentów którzy otrzymywali SMV+SOF i RBV w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię bez RBV.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL)

Stosowanie symeprewiru z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny

W badaniu HPC2002, oceniając symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, nie stwierdzono nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa poza obserwowanymi podczas terapii symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną; najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem były: zmęczenie (25%), ból głowy (21%), nudności (17%), bezsenność (14%) i świąd (11%). Pacjenci, którzy otrzymywali rybawirynę w skojarzeniu z symeprewirem i sofosbuwirem mieli większą częstość występowania (> 10%) wysypki (15%) i niedokrwistości (11%) w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały rybawiryny (odpowiednio 4% i 0%). Inne zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości na światło (7% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z 6% u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem i rybawiryną) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (odpowiednio 0% w porównaniu z 9%).

Inne szczególne grupy pacjentów

- **Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1**

Profil bezpieczeństwa symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1 z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 i bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

- **Zaburzenia czynności wątroby**

Ekspozycja na symeprewir jest znacząco większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zwiększonego stężenia bilirubiny ze zwiększeniem ekspozycji na symeprewir w osoczu. Te zwiększone stężenia bilirubiny w osoczu nie wiązały się z żadnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. Stwierdzono większą częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (ChPL Olysio 2014).

Symeprewir

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 1, którzy byli nie byli wcześniej leczeni lub którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii interferonem z lub bez rybawiryny oparto na zbiorczych danych z 2 badań klinicznych fazy IIb (badania C205 i C206) oraz 3 badaniach klinicznych fazy III (badania C208, C216 i HPC3007). Zbiorcze dane z badań fazy IIb i III obejmowały 1486 pacjentów, którzy otrzymywali symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (z których 924 otrzymywało symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni), i 540 pacjentów, którzy otrzymywali placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z badań fazy 3, większość działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia symeprewirem było stopnia 1 do 2. Działania niepożądane stopnia 3 lub 4 zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do 0,5% pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem (2 zdarzenia nadwrażliwości na światło wymagające hospitalizacji) i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Podczas pierwszych 12 tygodni terapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 5\%$) były: nudności, wysypka, świąd, duszność, zwiększenie stężenia bilirubiny i reakcja nadwrażliwości na światło.

Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 0,9% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Profil bezpieczeństwa symeprewiru jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 4 i genotypu 1.

Działania niepożądane zebrano w poniższej tabeli. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 32. Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007), pierwsze 12 tygodni leczenia, analiza ITT

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często:	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często:	nudności
	często:	zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często:	zwiększone stężenie bilirubiny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często:	wysypka, świąd
	często:	reakcja nadwrażliwości na światło

Opis wybranych działań niepożądanych

• Wysypka i świąd

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, wysypkę i świąd stwierdzano odpowiednio u 21,8% i 21,9% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 16,6% i 14,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość przypadków wysypki i świądu u pacjentów leczonych symeprewirem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2). Wysypka lub świąd stopnia 3 wystąpiły u odpowiednio 0,5% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem. Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu wysypki lub świądu wystąpiło u odpowiednio 0,8% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,3% i 0 pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę.

• Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stwierdzano u 7,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 2,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). U odpowiednio 2% i 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 3 lub 4 (zbiorcze dane z badań fazy 3). Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi było rzadkie (0,1%; n = 1). Podczas podawania symeprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryną, zwiększenia stężeń bilirubiny bezpośredniej i pośredniej zasadniczo nie były związane ze zwiększeniem aktywności wątrobowych aminotransferaz i wracały do normy po zakończeniu leczenia.

• Reakcje nadwrażliwości na światło

Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, reakcje nadwrażliwości na światło stwierdzano u 4,7% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2.); u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem wystąpiły ciężkie reakcje prowadzące do hospitalizacji.

• Duszność

Podczas pierwszych 12 tygodni leczenia symeprewirem, duszność stwierdzano u 11,8% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 7,6% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i

rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Stwierdzono tylko zdarzenia stopnia 1 i 2 i nie było zdarzeń prowadzących do odstawienia któregośkolwiek z badanych leków. U pacjentów w wieku > 45 lat, duszność stwierdzano u 16,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 9,1% pacjentów otrzymujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę (wszystkie stopnie; zbiorczo faza III).

- Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Nie było różnic w stężeniu hemoglobiny, liczbie neutrofilów i płytek krwi pomiędzy obiema grupami. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem, które stwierdzono częściej u pacjentów leczonych symeprewirem niż u pacjentów stosujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę, podano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem (nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO), które stwierdzono częściej podczas stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań z fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia; zestaw analiz ITT)

Parametr laboratoryjny	Zakres toksyczności WHO	Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781, n (%)
Badania biochemiczne		
Fosfataza alkaliczna		
stopień 1.	≥ 1,25 do ≤ 2,50 × GGN	26 (3,3%)
stopień 2.	> 2,50 do ≤ 5,00 × GGN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemia		
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 × GGN	208 (26,7%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 2,5 × GGN	143 (18,3%)
stopień 3.	> 2,5 do ≤ 5,0 × GGN	32 (4,1%)
stopień 4.	> 5,0 × GGN	3 (0,4%)

GGN górna granica normy.

Sofosbuwir

Podczas leczenia sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną lub z peginterferonem alfa i rybawiryną najczęściej zgłaszane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa, bez zwiększenia częstości występowania lub nasilenia oczekiwanych działań niepożądanych leku.

Ocena działań niepożądanych jest oparta na danych zbiorczych z pięciu badań klinicznych III fazy (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej).

Odsetek osób, które przerwały leczenie trwale z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,4% w przypadku osób otrzymujących placebo, 0,5% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni, 0% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę przez 16 ty-godni, 11,1% w przypadku osób otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę przez 24 tygodnie i 2,4% w przypadku osób otrzymujących sofosbuwir, peginterferon alfa i rybawirynę przez 12 tygodni.

Produkt Sovaldi badano głównie w skojarzeniu z rybawiryną, z peginterferonem alfa lub bez peginterferonu alfa. W tym kontekście nie zidentyfikowano działań niepożądanych swoistych dla sofosbuwiru. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u osób otrzymujących sofosbuwir i rybawirynę lub sofosbuwir, rybawirynę i peginterferon alfa, były: zmęczenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabela poniżej). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są jako *bardzo często* (≥ 1/10), *często* (≥ 1/100 do < 1/10), *niezbyt często* (≥ 1/1 000 do < 1/100), *rzadko* (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) lub *bardzo rzadko* (< 1/10 000).

Tabela 34. Działania niepożądane zidentyfikowane dla sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną lub peginterferonem alfa i rybawiryną

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:		
Często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:		
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często	niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:		
Bardzo często		zmniejszenie apetytu
		zmniejszenie masy ciała

Częstość występowania	SOF + RBV	SOF + PEG + RBV
Zaburzenia psychiczne:		
Bardzo często	bezsenna	bezsenna
Często	depresja	depresja, lęk, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego:		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
Często	zaburzenia uwagi	migrena, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka:		
Często		niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często		duszność, kaszel
Często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel	duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit:		
Bardzo często	nudności	biegunka, nudności, wymioty
Często	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność	zaparcia, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:		
Bardzo często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		
Bardzo często		wysypka, świąd
Często	łysejcie, sucha skóra, świąd	łysejcie, sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:		
Bardzo często		ból stawów, ból mięśni
Często	ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	ból pleców, skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:		
Bardzo często	zmęczenie, drażliwość	dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, drażliwość, ból, gorączka
Często	gorączka, astenia	ból w klatce piersiowej, astenia

SOF sofosbuwir; RBV rybawiryna; PEG peginterferon alfa.

Inne specjalne grupy pacjentów

Równoczesne zakażenie HIV i HCV

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u osób z równoczesnym zakażeniem HCV i HIV był podobny do profilu obserwowanego u osób tylko z zakażeniem HCV, leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy.

Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby

Profil bezpieczeństwa sofosbuwiru i rybawiryny u osób z zakażeniem HCV przed przeszczepieniem wątroby był podobny do profilu obserwowanego u osób leczonych sofosbuwirem i rybawiryną w badaniach klinicznych III fazy (*ChPL Sovaldi 2014*).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania symeprewiru oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 19.06.2015 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL

Na stronie EMA odnaleziono informację, że obecnie prowadzone jest badanie Olysio (symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem) i wstępne wyniki wskazują, że w tym połączeniu (z lub bez rybawiryny) u pacjentów z genotypem 1 następowała eradykacja zakażenia HCV u ponad 90% pacjentów po 12

tygodniach terapii. Do badania włączono pacjentów z marskością wątroby oraz u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. W raporci EPAR EMA 2014 odnaleziono informację, że na podstawie badania COSMOS zastosowanie połączenia symeprewiru i sofosbuwiru jest ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Większość AEs w badaniu (77,2 %) miały stopień 1 lub 2 w nasileniu. Oprócz anemii, żadnego poważnych AEs nie uznano za związanych z leczeniem. Na pozostałych z przeszukiwanych stron agencji rządowych FDA i URPL, nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących terapii skojarzonej symeprewirem i sofosbuwirem. Na stronie FDA odnaleziono informację, że stosowania produktu leczniczego Harvoni czy Sovaldi w połączeniu z Olysio (symeprewir) i z amiodaronem może spowodować ryzyko wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca.

Źródło: FDA 2015, EMA 2015, URPL 2015

W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych odnaleziono streszczenie *Mishra 2014*, w którym przedstawiono wyniki analizy działań niepożądanych wynikających ze stosowania symeprewiru i sofosbuwiru, zgłoszonych w ramach systemu FAERS po wprowadzeniu tych produktów leczniczych do obrotu (w okresie sześciu miesięcy). W ramach przeprowadzonej analizy zidentyfikowano 155 przypadków działań niepożądanych, spośród których poważne działania niepożądane stanowiły: zgony (n = 6), zdarzenia zagrażające życiu (n = 3), hospitalizacje (n = 33), przypadki upośledzenia (ang. *disabilities*) (n = 4) oraz inne poważne przypadki wymagające poważnej interwencji medycznej (np. interwencji chirurgicznej) (n = 74). Analiza wykazała ponadto, że większość zgłoszonych działań niepożądanych była wcześniej opisana w informacji o produkcie (ang. *prescribing information*), jako następstwo jednoczesnego stosowania z innym lekiem lub współistniejącej choroby, bądź informacje o tym działaniu niepożądanym były ograniczone. Nie stwierdzono także nasilenia działań niepożądanych opisanych w informacji o leku oraz zgonów, które można by określić jako związane ze stosowaniem symeprewiru i sofosbuwiru w skojarzeniu. Na podstawie tych danych autorzy analizy stwierdzili brak potencjalnego ryzyka wynikającego z jednoczesnego stosowania symeprewiru i sofosbuwiru (*Mishra 2014*).

Symeprewir

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w leczeniu chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Olysio (symeprewir).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych występujących (u > 20% chorych) podczas pierwszych 12 tygodni stosowania produktu Olysio wraz z peg-IFN α i rybawiryną, które występowały o co najmniej 3 p.p. częściej w porównaniu do terapii placebo, peg-IFN α i rybawiryny, należą: wysypka (w tym reakcje nadwrażliwości na światło), świąd i nudności. Z uwagi na fakt, iż obserwowano przypadki poważnych (ang. *serious*) reakcji nadwrażliwości na światło, chorym zaleca się ograniczenie ekspozycji na światło i stosowanie środków przeciwsłonecznych, a w momencie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło należy rozważyć przerwanie leczenia. Zakończenie terapii zaleca się również w przypadku ciężkiej (ang. *severe*) wysypki. Stosowanie powyższych leków jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i mężczyzn, których partnerki są w ciąży, ponieważ podawana w skojarzeniu z produktem Olysio i peg-IFN α rybawiryna może powodować uszkodzenie lub śmierć płodu. Pacjenci obu płci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki i partnerzy muszą stosować co najmniej dwie powszechnie akceptowane metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dodatkowo pacjentkom zaleca się wyko-nywanie comiesięcznych testów ciążowych (FDA 2013a). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Olysio zamieszczonych w systemie FAERS (FDA *Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem Olysio, które mogą wystąpić u co najmniej 5 na 100 chorych, są: nudności, wysypka, świąd, duszności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i reakcje nadwrażliwości na światło (w tym reakcje podobne do oparzeń słonecznych) (EMA 2015).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 741 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania symeprewiru. Do najczęstszych należały: konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (43,3% chorych), operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne (32,1%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (24,3%) (*EudraVigilance 2014*).

Sofosbuwir

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania sofosbuwiru w leczeniu chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: URPL, EMA, oraz FDA. Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych analitycy Agencji odnaleźli informacje o ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie arytmii podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z produktem Harvoni (ledipaswir/sofosbuwir) lub produktem Daklinza (daklataswir) podawanym w skojarzeniu z produktem Sovaldi (sofosbuwir). Zaleca się nie łączenie obu preparatów. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania amiodaronu i produktu Harvoni lub amiodaronu i produktu Sovaldi podawanego w skojarzeniu z produktem Daklinza, zaleca się uważne monitorowanie pacjentów, szczególnie w czasie pierwszych tygodni leczenia. Pacjenci, dla których zidentyfikowano wysokie ryzyko wystąpienia bradyarytmii, powinni być stale monitorowani w odpowiednich warunkach klinicznych przez 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania amiodaronu i terapii przeciwwirusowej. Taki sam komunikat pojawił się także na stronie EMA i FDA. Ponadto ze względu iż preparat zawiera nową substancję czynną, lek ten znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych występujących (u > 20% chorych) podczas stosowania produktu leczniczego Sovaldi w skojarzeniu z rybawiryną były zmęczenie oraz ból głowy natomiast w czasie leczenia w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenność i niedokrwistość. Pacjenci obu płci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki i partnerzy, którzy stosują sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną muszą stosować co najmniej dwie skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia oraz w okresie co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponieważ nie ma dostępnych danych na temat skuteczności metod antykoncepcji hormonalnej u kobiet stosujących sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną powinny one stosować dwie niehormonalne metody antykoncepcyjne. Dodatkowo pacjentkom zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciąży. Nie należy rozpoczynać terapii w skojarzeniu z rybawiryną aż do momentu otrzymania ujemnego wyniku testu. W czasie terapii sofosbuwirem nie należy stosować leków, które mogą być silnymi induktorami P-gp w jelicie (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) (FDA 2013). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Sovaldi (sofosbuwir) zamieszczonych w systemie FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstsze działania niepożądane związane z produktem Sovaldi stosowanym w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną były podobne do tych obserwowanych w przypadku skojarzenia z rybawiryną lub peginterferonem alfa i obejmowały: zmęczenie, ból głowy, nudności oraz bezsenność. Ponadto podano, że produkt leczniczy Sovaldi nie zwiększał częstości lub nasilenia tych działań niepożądanych (EMA 2014a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1046 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania sofosbuwiru. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (38,6% chorych), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (28,0%) oraz operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne (21,1%) (EudraVigilance 2014a).

3.3.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa symeprewiru + sofosbuwiru ± rybawiryny na podstawie badania Gutierrez 2015

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych (DN) była niska. Nie odnotowano poważnych DN w trakcie leczenia. Szczegółowe informacje na temat raportowanych DN zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pacjentów, z podziałem na zdarzenia niepożądane u osób z włóknieniem F0-F2 vs F3-F4 w skali METAVIR

Działania niepożądane	METAVIR F0-F2 (n=38)	METAVIR F3-F4 (n=23)	p	Łącznie (n=61)
Jakiegokolwiek DN	22 (58)	12 (52)	0,79	34 (56)
DN o stopniu 3. lub 4.	2 (5,3)	4 (17,4)	0,18	6 (9,8)
Zgon	0	0	-	-
Niewyrównana czynności wątroby	0	2 (8,7)	0,13	2 (3,3)

Działania niepożądane	METAVIR F0-F2 (n=38)	METAVIR F3-F4 (n=23)	p	Łącznie (n=61)
Przerwanie terapii	0	1 (4,3)*	0,37	1 (1,6)
Potrzeba nagłej wizyty w izbie przyjęć lub hospitalizacja	2 (5,3)	4 (17,4)	0,12	6 (9,8)
wysypka	5 (13)	2 (8,7)	0,70	7 (11,5)
nadwrażliwość	5 (13)	3 (13)	-	8 (13)
zmęczenie	13 (34,2)	4 (17,4)	0,23	17 (27,9)
ból głowy	8 (21)	3 (13)	0,51	11 (18)
nudności	3 (7,9)	3 (13)	0,66	6 (9,8)
Zwiększenie stężenia bilirubiny (>1 mg/dL)	1 (2,6)	1 (4,3)	-	2 (3,3)
Zwiększenie stężenia kreatyniny (>0.5 mg/dL)	3 (7,9)	2 (8,7)	-	5 (8,2)
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny <10 g/dl)	1 (2,6)	1 (4,3)	-	2 (3,3)
Zakażenie	1 (2,6)	1 (4,3)	-	2 (3,3)

Dane podano jako n (%). *Przerwanie terapii nie związane z lekami przeciwwirusowymi.

Źródło: Gutierrez JA, et. al. Sofosbuvir and Simeprevir for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl* 21:823-830, 2015.

3.3.6. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla leków Viekirax i Exviera

W związku z rozpoczęciem finansowania od dnia 1 lipca 2015 r. (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.) preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)” w populacji zbliżonej do wnioskowanej dla preparatu Olysio (symeprewir), tj. pacjenci z potwierdzoną obecnością zakażenia genotypem 1 lub genotypem 4 HCV z przeciwwskazaniem do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem, w celu dokonania porównania ww. terapii, zestawiono wyniki bezpieczeństwa preparatu Viekirax/Exviera. Wyniki pochodzą z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015.

Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości po niepowodzeniu terapii dwulekowej (3D+RBV vs placebo)

Częstość raportowanych AE ogółem była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej schemat 3D+RBV w porównaniu z placebo (RR = 1,11 [1,00; 1,22]).

Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości po niepowodzeniu terapii dwulekowej (3D±RBV vs TVR+PR)



Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Ryzyko wystąpienia ZN ogółem było wyższe u pacjentów leczonych za pomocą schematów zawierających RBV (79% i 88%, odpowiednio dla schematu 3D+RBV i 2D+RBV) niż bez RBV (78% dla schematu 3D). Ryzyko ciężkich ZN było niewielkie i wynosiło ok 2% dla schematu 3D±RBV oraz 0% dla schematu 2D+RBV.

Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej

W badaniu TURQUOISE II ryzyko wystąpienia ZN ogółem było zbliżone u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. lub 24 tyg. i wynosiło 91-92%. Ryzyko ciężkich ZN wynosiło 6% i 5%, odpowiednio w grupie leczonej przez 12 i 24 tyg.

W badaniu Lalezari 2014 ryzyko wystąpienia ZN ogółem u pacjentów stosujących terapię 3D+RBV przez 12 tyg. wynosiło 92%, z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich ZN wynosiło 5%.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach systematycznego przeglądu ukierunkowanego na identyfikację analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie terapii sofosbuwirem + symeprewirem w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, odnaleziono 2 publikacje (*Hagan 2014, Chidi 2014*).

Do przeglądu badań ekonomicznych włączono jedną pełnotekstową publikację (*Hagan 2014*). Analizę *Chidi 2014* wykluczono z przeglądu ze względu na brak oceny kosztowej efektywności SMV+SOF±RBV jako oddzielnej strategii

Szczegółowe wyniki i wnioski autorów analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Populacja	Wyniki
Hagan 2014 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Stany Zjednoczone	Sofosbuwir + rybawiryna (24 tyg.; SOF+RBV) vs Symeprewir + sofosbuwir (12 tyg.; SMV+SOF)	Typ analizy: CEA/CUA Perspektywa: społeczna Modelowanie: Model Markowa Horyzont: 50 lat (dożywotni) Dyskontowanie: 3%	Chorzy z genotypem 1 HCV, niekwalifikujący się do leczenia za pomocą interferonu, wcześniej nieleczeni lub leczenia przeciwwirusowo (z wyłączeniem chorych po niepowodzeniu TPV lub BOC)	Koszty: 165 336 \$ (SMV+SOF) vs 243 586 \$ (SOF+RBV) Wyniki zdrowotne: 14,69 QALY (SMV+SOF) vs 14,45 QALY (SOF+RBV) Analiza inkrementalna: SMV+SOF – terapia dominująca (oszczędności/SVR: 91 590 \$)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Populacja

Analiza podstawowa została wykonana dla populacji z HCV z genotypem 1 i 4, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Porównywane interwencje

W analizie porównano wnioskowaną terapię symeprewir (stosowany przez 12 tygodni) + sofosbuwir (stosowany przez 12 tygodni) ± RBV z brakiem leczenia.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu (maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego lub do zgonu pacjenta). W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 30 i 50 lat.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i 5% efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków przeciwwirusowych: (inhibitory proteazy: symeprewir, sofosbuwiru i rybawiryny);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Cenę symeprewiru bez RSS i z RSS ustalono na podstawie danych wnioskodawcy. Cenę sofosbuwiru (Sovaldi) ustalono na poziomie najniższej ceny wynegocjowanej w krajach Unii Europejskiej (na chwilę przeprowadzania analizy ekonomicznej) tj.: w Austrii. Cena sofosbuwiru nie uwzględnia RSS.

Ceny rybawiryny (w wariantach z RSS i bez RSS) przyjęto na poziomie cen urzędowych, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 października 2014 r.

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany przez firmę Pharmerit International. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy: faza leczenia przeciwwirusowego (na podstawie danych z RCT: COSMOS), obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa). Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 36 tygodni (12 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji wynosi 1 rok.

Faza leczenia przeciwwirusowego dotyczy tylko terapii SMV+SOF±RBV. Chorzy bez aktywnego leczenia po 36-tygodniach bezpośrednio przechodzą do jednego ze stanów: „łagodne pWZW typu C (F0-F2)”, „umiarkowane pWZW typu C (F3)” i „wyrównana marskość wątroby (F4)”, odpowiadającego początkowemu stopniu zwłóknienia.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4): łagodne WZW typu C, obejmujące stadia od F0 do F2, umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia i wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej). Po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego chorzy przechodzą do fazy naturalnej progresji choroby odpowiednio do następujących stanów: SVR po F0/F2; Łagodne WZW C (F0/F2); SVR po F0/F2; Umiarkowane WZW C (F3); SVR po F4 i wyrównana marskość (F4) w zależności czy wykryto u nich RNA HCV czy nie.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami.

W modelu Markowa wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- SVR (po F0-F2) - trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F0-F2,
- SVR (po F3) - trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F3,
- SVR (marskość wątroby) – trwała marskość wątroby u pacjentów z marskością wątroby/ u pacjentów F4,
- Łagodne pWZW typu C (F0-F2) - Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- Umiarkowane pWZW typu C (F3) - Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C,
- Wyrównana marskość wątroby (F4),

- Niewyrównana marskość wątroby,
- Rak wątrobowokomórkowy,
- Przeszczepienie wątroby (1 rok),
- Przeszczepienie wątroby (kolejne lata),
- Zgon („Death”, „LrD”, „SVR LrD”).

W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

„Założono (...) że u chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinie się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych osiągających SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości”.

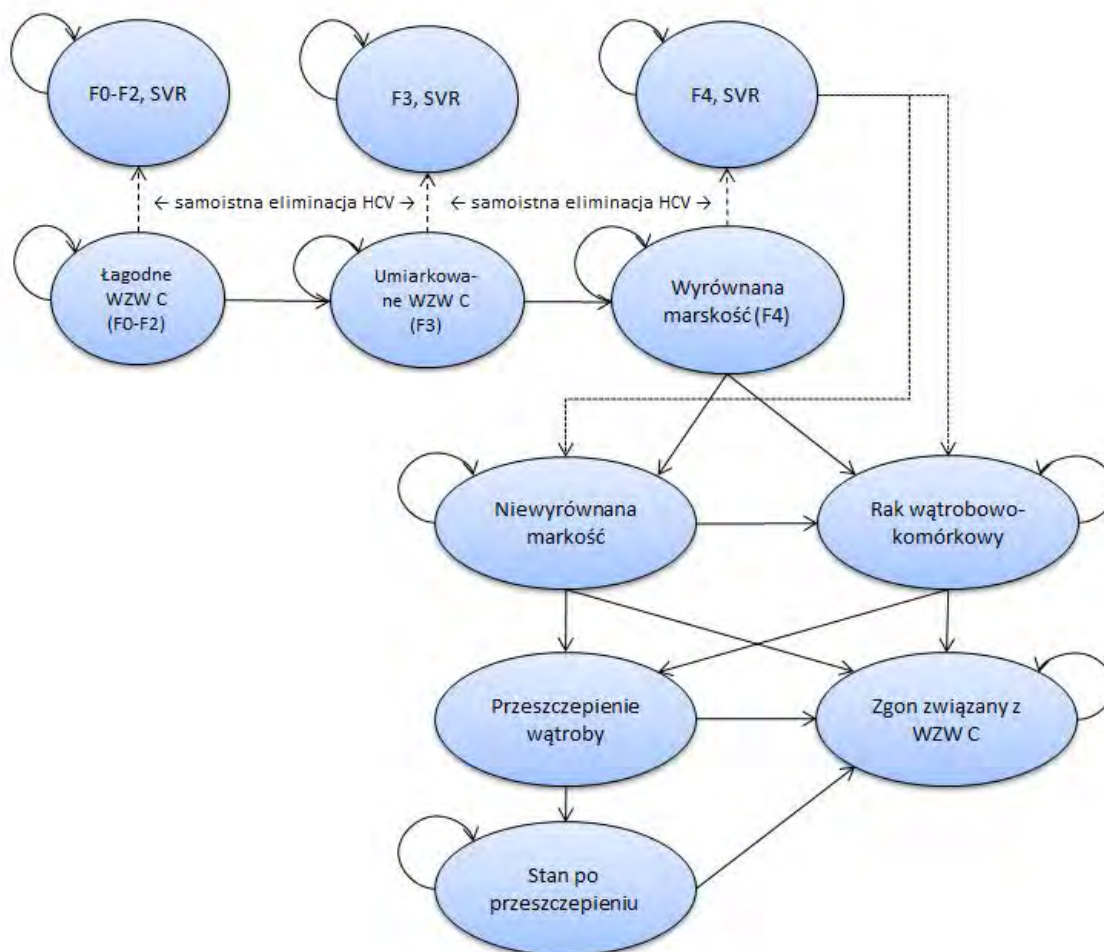
„W modelu uwzględniono możliwość spontanicznej eliminacji wirusa HCV w fazie naturalnej progresji choroby”.

„W modelu nie rozważano możliwości reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych”.

„W ramieniu braku aktywnego leczenia przeciwwirusowego, prawdopodobieństwo SVR w fazie leczenia (pierwsze 36 tygodni) przyjęto na poziomie 0%, przy czym w kolejnych cyklach (faza naturalnej progresji) uwzględniono możliwość samoistnej eliminacji HCV RNA”.

„W ramach analizy dodatkowej, przeprowadzonej w populacji bez ograniczenia na stopień włóknienia, wykorzystano ponadto wyniki SVR w podgrupie chorych wcześniej leczonych z włóknieniem F0-F2. Ze względu na nieobecność w badaniu COSMOS populacji uprzednio nieleczonej z łagodnym włóknieniem, skuteczność w tej podgrupie założono konserwatywnie na poziomie jak dla *null responders* (w st. włóknienia F0-F2)”.

Rycina poniżej przedstawia schemat drugiej, zasadniczej części modelu.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkowe i wielokierunkowe analizy wrażliwości. Testowano wpływ zmiany parametrów wejściowych modelu na wartości minimalne i maksymalne założeń takich jak skuteczność kliniczna, prawdopodobieństwa przejść między stadiami zaawansowania włóknienia, użyteczności stanów zdrowia, koszty stanów zdrowotnych i działań niepożądanych, charakterystyka wyjściowa kohorty, parametrów związanych z długością leczenia przeciwwirusowego, dyskontowania i horyzontu czasu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu (polegająca na wpisywaniu do modelu wartości zerowych i skrajnych, testowaniu powtarzalności wyników, analizie poprawności formuł obliczeniowych oraz przeprowadzeniu deterministycznej analizy wrażliwości) oraz walidację zewnętrzną modelu (polegająca na porównaniu wyników modelu z wynikami badań dotyczących zastosowania SMV+SOF±RBV). Przeprowadzono również walidację konwergencji polegającą na porównaniu pierwotnego modelu z wynikami modelu opisanymi w publikacji Hagan 2014 modelami i analizami ekonomicznymi).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 37. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość			Źródło
Charakterystyka początkowa polskich pacjentów				
Płeć	54,7% M 45,3% K			Na podstawie trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT (n = 813). Szczegółowe wyniki analizy danych pochodzących z rejestru SMPT zamieszczono w oddzielnym załączniku (Aestimo 2012a).
Wiek[lat] Pacjenci F3-F4/ Pacjenci F0-F4	52,2/47,5			
Masa ciała[kg]				
Stopień zwłóknienia wątroby wg skali Scheuera	0-2	3	4	
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	68,5%	17,8%	13,7%	
Pacjenci nieleczeni	62,4%	22,4%	15,1%	
Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego i populacji				
Chorzy wcześniej nieleczeni (F0-F2) (F3-F4)	95,1% 89,5%			Badanie COSMOS
Chorzy wcześniej leczeni (F0-F2) (F3-F4)	95,1% 95,5%			Badanie COSMOS
Częstości działań niepożądanych stopnia 3/4 dla terapii SMV+SOF+/-RBV				
Anemia	8,5%			Badanie COSMOS
Wysypka	17,1%			Badanie COSMOS
Świąd	11%			Badanie COSMOS
Czas leczenia				
SMV+SOF+/-RBV	SMV 12 tygodni SOF 12 tygodni RBV 12 tygodni			Projekt Programu lekowego dla Olyso B.2
Odsetek stosujących rybawirynę z SMV+SOF	43,5% populacja uprzednio nieleczona 40,3% populacja uprzednio leczona			Założenie stosowania RBV u chorych z wyjściowych
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej				
łagodne (F0- F2) → umiarkowane WZW C	0,064			na podstawie Thein 2008; Shepherd 2007 (Fattovich 1997); Chhatwal 2013 (Cardoso 2010); Poltransplant 2013; Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów; Opinia eksperta; analiza ekonomiczna Bennett
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094			
wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039			
wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014			
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01			
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005			
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014			
niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03			
rak wątrobowokomórkowy →	0,03			

Parametr	Wartość	Źródło
przeszczepienie wątroby		
Samoistna eliminacja wirusa HCV RNA (w ramieniu braku aktywnego leczenia)	0,0084	Analiza kliniczna Olysis 2014
Roczna śmiertelność		
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc z powodu raka wątrobowo komórkowego	0,43	Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc z powodu marskości niewyrównanej	0,13	Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)
Prawdopodobieństwo zgonu po 12 mc od przeszczepu wątroby	pierwszy rok: 0,152 kolejne lata: 0,025	Poltransplant 2013
Użyteczność stanów zdrowia		
Utrata użyteczność w okresie leczenia przeciwwirusowego	-0,03	Younossi 2014a
Łagodne WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,77	Wright 2006
Umiarkowane WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,66	Wright 2006
Wyrównana marskość wątroby (po leczeniu przeciwwirusowym)	0,55	Wright 2006
SVR z łagodnego WZW C	0,82	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. Hartwell 2011 i Wright 2006)
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	
SVR z marskości wątroby	0,60	
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	Wright 2006
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45	Wright 2006
Przeszczep wątroby (rok wykonania zabiegu)	0,45	Wright 2006
Stan po przeszczepieniu wątroby	0,67	Wright 2006
Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł)		
Koszt tygodnia leczenia symeprewirem (z RSS)	10 330,74	Projekt Programu lekowego dla Olysis B.2 + Wnioskodawca Olysis
Koszt tygodnia leczenia sofosbuwirem (z RSS)		Projekt Programu lekowego dla Olysis B.2 + informacja o najniższej cenie w EU
Koszt tygodnia leczenia rybawiryną (z RSS)	453,24 (453,24)	Projekt Programu lekowego dla Olysis B.2
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2014
Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	3 588,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2014
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)		
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	NFZ+P: 2 610,03 zł; NFZ 1 860,67 zł	Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	NFZ+P: 3 389,81 zł; NFZ 2 457,74 zł	
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	NFZ+P: 5 467,60 zł; NFZ 3 534,98 zł	
Łagodne WZW C (SVR)	NFZ+P: 462,09 zł; NFZ 385,91 zł	
Umiarkowane WZW C (SVR)	NFZ+P: 875,94 zł; NFZ 502,25 zł	
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	NFZ+P: 2 208,46 zł; NFZ 1 787,28 zł	
Niewyrównana marskość wątroby	NFZ+P: 16 265,29 zł; NFZ 11 791,92 zł	
Rak wątrobowokomórkowy	NFZ+P: 42 609,35 zł; NFZ 41 045,20 zł	
Przeszczep wątroby (1 rok)	NFZ+P: 223 776,60 zł + 33 523,60 zł (> 30 dni po zabiegu); NFZ 223 776,60 zł + 31 032,37 zł (> 30 dni po zabiegu)	
Przeszczep wątroby (2 rok)	NFZ+P: 21 862,19 zł; NFZ 20 749,67 zł	
Wysypka	NFZ+P: 2 790,08 zł; NFZ 2 720,36 zł	
Świąd	NFZ+P: 2 041,65 zł; NFZ 1 793,84 zł	
Anemia	NFZ+P: 3 369,41 zł; NFZ 3 333,11 zł	

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Cena sofosbuwiru (produkt leczniczy Sovaldi®) po zakładanym wprowadzeniu do programu lekowego nie jest obecnie znana. Wiarygodne określenie kosztów leku w warunkach polskich jest utrudnione, m.in. ze

względu na fakt, że ceny proponowane przez producenta leku różnią się między poszczególnymi państwami UE. Dodatkowy czynnik warunkujący wysokość oficjalnej ceny Sovaldi® stanowią nieznanne schematy podziału ryzyka. Ze względu na znaczący udział sofosbuwiru w całkowitym koszcie strategii SMV+SOF±RBV, cena sofosbuwiru stanowi wrażliwy parametr analizy ekonomicznej. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie z uwzględnieniem RSS cenę efektywną sofosbuwiru zakładano na poziomie ceny oficjalnej, w związku z czym przedstawione koszty uzyskania QALY można traktować jako oszacowania konserwatywne.

W badaniu COSMOS, stanowiącym źródło danych o efektywności klinicznej schematu SMV+SOF±RBV, nie uczestniczyli chorzy z nawrotem wirerii oraz częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie, jak również chorzy z genotypem 4 HCV. W związku z tym w analizie założono:

o jednakową skuteczność u chorych uprzednio leczonych bez względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (na poziomie obserwowanym dla populacji z całkowitym brakiem odpowiedzi, co - z uwagi na szczególnie niekorzystne rokowanie u *null responders* - należy uznać za założenie konserwatywne). Ponadto, w odnalezionym badaniu bez randomizacji (*TRIO*), do którego włączano chorych niezależnie od rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, odsetki SVR u chorych z brakiem odpowiedzi lub nawrotem/częściową odpowiedzią były identyczne w analizie ITT, co wskazuje na jednakową skuteczność SMV+SOF±RBV we wszystkich subpopulacjach *experienced* o jednakową skuteczność leczenia niezależnie od genotypu (1 lub 4); należy przy tym zaznaczyć, że zakażenie genotypem 4 HCV jest stosunkowo rzadkie, ale wykazuje podobny przebieg do genotypu 1, należy więc oczekiwać podobnej skuteczności symeprewiru z sofosbuwirem, która w najczęstszym genotypie 1 została wiarygodnie udowodniona.

Z powodu braku publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz zużycia zasobów związanych z powikłaniami marskości w przebiegu przewlekłego WZW C w warunkach polskich, oszacowania zużytych zasobów uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Ponadto koszty szacowano w oparciu o ceny z 2011 r., w związku z czym wymagana była ich aktualizacja poprzez uwzględnienie współczynnika CPI. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. 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	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Analiza podstawowa została wykonana dla populacji uwzględniającej pacjentów z HCV z genotypem 1 i 4, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Według CHPL Olysio populacja docelowa obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peginterferonem alfa i rybawiryną z marskością wątroby lub bez marskości wątroby. Jednak dane dotyczące skuteczności klinicznej (SVR) pochodzą z badania COSMOS, czyli populacji chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na terapię standardową. W publikacji <i>Lawitz 2014</i>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>(badanie COSMOS) nie przedstawiono wyników dla pacjentów którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem czyli subpopulacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.</p> <p>Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono/ nie wyodrębniło pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niewyrównaną marskością wątroby/ oczekujących na przeszczep wątroby i po przeszczepie; • z koinfekcją HIV; • z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	<p>Schematy dawkowania i czas leczenia jest zgodny z zapisami CHPL, jednak nie wyczerpują wszystkich opcji przewidzianych w CHPL. W programie lekowym a tym samym w modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości wydłużenia terapii z 12 tygodni do 24 tygodni. Według CHPL Olysio: „Zalecany czas leczenia wynosi 12 tygodni. Dłuższy czas leczenia (do 24 tygodni) produktem OLYSIO z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) można rozważyć indywidualnie”.</p>
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	<p>W populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia interferonem ze względu na brak refundowanych komparatorów na dzień złożenia wniosku należałoby uwzględnić technologie opcjonalne nierefundowane Viekirax/Exviera/Harvoni/Sovaldi.</p> <p>Dodatkowe uwagi – patrz - Rozdział 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
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	<p>Efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej. Ograniczenia przedstawione dla analizy klinicznej stanowią też ograniczenia dla analizy ekonomicznej (Rozdział 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy).</p> <p>Należy podkreślić następujące ograniczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Żadne z ramion badania COSMOS nie spełniało kryteriów komparatora, w związku z czym próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru; 2. Wyniki SVR pochodzą z pojedynczych ramion badania COSMOS (Kohorta 1 i 2 w tym grupy 3 i 4 czyli tylko zastosowanie schematu SMV+SOF±RBV w okresie 12 tygodni); 3. Wyniki SVR dla subpopulacji F0-F2 i F3-F4 uzyskano na małej liczbie osób włączonych do badania COSMOS (Kohorta 1: grupa 3 i 4 odpowiednio 27 i 14 pacjentów, Kohorta 2: grupa 3 i 4 odpowiednio 27 i 14 pacjentów); 4. Brak porównania do aktywnego komparatora, aczkolwiek należy zaznaczyć, że na czas składania wniosku we wnioskowanej populacji

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>nie było refundowanego komparatora;</p> <p>5.Brak danych klinicznych dotyczących SVR dla subpopulacji pacjentów: wcześniej nieleczonych ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 oraz wcześniej leczonych i nieleczonych z genotypem 4 HCV;</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące braku danych dla genotypu 4: „Wykorzystanie w modelu wyników SVR z badania COSMOS, przeprowadzonego wyłącznie w populacji chorych z genotypem 1 HCV, jest równoznaczne z założeniem porównywalnej skuteczności schematu SMV+SOF±RBV w genotypach 1 i 4. Założenie to uznano za racjonalne w świetle zbliżonego przebiegu naturalnego WZW C dla obu genotypów oraz braku innych danych nt. skuteczności SMV+SOF w po-pulacji z genotypem 4. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na niski udział (ok. 6%) chorych z genotypem 4 w łącznej populacji obejmującej oba genotypy, wpływ parametru skuteczności w genotypie 4 na wnioskowanie w łącznej populacji nie jest jednak znaczący”.</p>
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywności (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	<p>W analizie ekonomicznej wyznaczono horyzont dożywności (maksymalnie 70 letni – dokładnie wg modelu jest to 67 cykli jednorocznych plus jeden cykl trwający 36 tygodni związany z leczeniem przeciwwirusowym). Natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono horyzont czasowy 30 i 50 lat.</p> <p>Horyzont analizy wynoszący maksymalnie 70 lat wydaje się zbyt długi ze względu na wyjściowy wiek pacjentów wynoszący 47,5 lat. Teoretycznie pacjenci mogą być w modelu maksymalnie do wieku 115 lat, co jest mało prawdopodobne.</p> <p>W modelu odsetki pacjentów dożywających 100 lat w grupie leczonej SMV+SOF+/-RBV wynoszą odpowiednio dla populacji TN i TE: 0,938% i 0,943% w grupie nieleczonej aktywnie wynoszą odpowiednio dla populacji TN i TE: 0,418% i 0,403%, natomiast odsetki pacjentów dożywających 115 lat w grupie leczonej SMV+SOF+/-RBV wynoszą 0,003% w grupie nieleczonej wynoszą 0,001%.</p> <p>Dodatkowo należy zauważyć, że ekstrapolacja do horyzontu dożywności wyników badań o stosunkowo krótkich okresach obserwacji obciążona jest zawsze dużą niepewnością.</p> <p>Według danych GUS za 2013 rok odsetek mężczyzn dożywających 100 lat wynosi 0,76% (706*100/93344), natomiast odsetek kobiet dożywających 100 lat wynosi 2,34% (2282*100/97499). Przy obliczaniu odsetka przyjęto liczbę dożywających 48 roku życia jako 100%.</p> <p>http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/</p>
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	TAK	Brak uwag.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
przeprowadzony?		
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie ekonomicznej użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Wright 2006.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Patrz komentarz w podrozdział „4.4. Ocena modelu wnioskodawcy”

* - 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)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i częściowo dostosowany do sposobu finansowania wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem modelu jest brak możliwości uwzględnienia pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby/ zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby oraz pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu na etapie leczenia przeciwwirusowego. Zgodnie z wnioskowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” ww pacjenci kwalifikują się do leczenia terapią SMV+SOF±RBV.

Modelowanym efektem klinicznym jest SVR. Model zakłada, że u chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinię się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych którzy nie osiągnęli SVR oraz osiągających SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości.

Zależność między SVR a klinicznymi punktami końcowymi została wykazana tylko dla terapii interferonami u chorych z HCV (Serfaty 1998, George 2009, Swain 2010, Singal 2010, NG 2011, Morgan 2013).

Ogólna struktura modelu jest zbliżona do struktury modeli ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015; AWA Nr: AOTM-OT-4351-40/2014; AWA Nr: AOTM-OT-4351-35/2014) i NICE (m.in. NICE 2014 - Simeprevir for treating genotype 1 or 4 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C; ERG 2011 - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C).

W modelu nie uwzględniono możliwości wystąpienia reinfekcji u pacjentów z SVR, jednak należy podkreślić, że sugestie ERG (ERG 2014 – sofosbuvir) wskazują na potrzebę uwzględnienia powyższego założenia, dodatkowo w modelach ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015, AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015, AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-20/2015) uwzględniono powyższe przejście.

Ograniczenia i uwagi do analizy ekonomicznej:

- Wątpliwość budzi możliwość refundacji terapii skojarzonej symeprewir (Olysio) + sofosbuvir (Sovaldi) ± rybawiryna.

Obecnie preparat sofosbuvir (Sovaldi) nie jest refundowany ze środków publicznych. Wnioskodawca na potrzeby analizy przyjął, iż „zarówno symeprewir jak i sofosbuvir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie”. W przypadku nieobjęcia refundacją leków symeprewir (Olysio) i sofosbuvir (Sovaldi) w zbliżonym okresie, wątpliwa wydaje się możliwość objęcia refundacją wnioskowanej terapii symeprewir (Olysio) + sofosbuvir (Sovaldi) ± rybawiryna. Z drugiej strony w przypadku objęcia refundacją leków symeprewir (Olysio) i sofosbuvir (Sovaldi) w zbliżonym okresie, również wątpliwa wydaje się możliwość refundacji symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną we wnioskowanym wskazaniu dla leku symeprewir.

Wniosek refundacyjny został złożony wyłącznie dla leku symeprewir (Olysio), aczkolwiek symeprewir we wnioskowanym wskazaniu może być stosowany tylko w skojarzeniu z sofosbuwirem (Sovaldi) ± rybawiryna.

Jak wspomniano powyżej obecnie preparat sofosbuwir (Sovaldi) nie jest refundowany ze środków publicznych.

W związku z powyższym nasuwa się wątpliwość, czy istnieje możliwość refundacji obu leków (tj. symeprewiru i sofosbuwiru) we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji gdy wniosek refundacyjny obejmuje wyłącznie lek symeprewir (Olysio)?

- NIE PRZEPROWADZONO PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI - Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości pomimo że adaptowany model Pharmerit International pierwotnie posiadał taką funkcjonalność. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować prawdopodobieństwo koszt-efektywności. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości.
- W fazie leczenia przeciwwirusowego (jeden cykl 36-tygodniowy) założono zerowe prawdopodobieństwo zgonu i przejścia do jakiegokolwiek stanu. Przyjęcie powyższego założenia wydaje się zbyt dużym uproszczeniem.
- Przy naliczaniu LYG (zakładka „HCV prog model”) podwójnie uwzględniono wartość LYG z pierwszego cyklu tj. wartość „0,69”, w przypadku zliczania QALY poprawnie uwzględniono tylko raz pierwszy cykl. Dodatkowo wydaje się nieuzasadnione przyjęcie korekty połowy cyklu od pierwszego cyklu związanego tylko i wyłącznie z leczeniem przeciwwirusowym.
- W zakładce „HCV prog model” przy skróceniu horyzontu analizy występuje nieprawidłowa wartość parametru „time hor.” dla przedostatniego cyklu analizy, przyjmująca wartość „1,3”.
- W modelu nieuwzględniono możliwości wystąpienia reinfekcji u pacjentów z SVR.

Porównanie do Viekirax/Exviera

W związku z rozpoczęciem finansowania od dnia 1 lipca 2015 r. (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.) preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)” w populacji obejmującej populację wnioskowaną dla preparatu Olysio (symeprewir), w celu dokonania porównania ww. terapii, zestawiono wyniki analizy ekonomicznej preparatu Viekirax/Exviera z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie dla preparatu Olysio. Wyniki dla preparatu Viekirax/Exviera pochodzą z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015 oraz modelu dostarczonego do analizy ekonomicznej.

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania terapii SMV+SOF±RBV oraz 3D z brakiem leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów nieleczonych bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia (F0-F4). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	genotyp 1			Genotyp 1		
	3D+RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości	SMV/SOF ±RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości
QALY	13,18	11,06	2,12	13,82	10,96	2,866
Koszty leczenia p-wirusowego	185 287 (██████)	0	185 287 (██████)	317 920 (██████)	0	317 920 (██████)
Całkowite koszty	200 321 (██████)	46 106	154 215 (██████)	327 933 (██████)	47 904	280 028 (██████)
ICUR	72 791 (██████)			97 698 (██████)		

Wyniki dla preparatu Viekirax/Exviera zostały wygenerowane dla wariantu „Genotype 1” i dla pacjentów ze stopnie zwłóknienia F0-F4; domyślnie wyniki dla preparatu Viekirax/Exviera były prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla wariantu „Genotype 1b” i „Genotype 1a” oraz w podziale na stopnie zwłóknienia wątroby „F0-F1”, „F2-F3” i „F4”;

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania terapii SMV+SOF±RBV oraz 3D z brakiem leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów uprzednio leczonych bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia (F0-F4). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	genotyp 1			Genotyp 1		
	3D+RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości	SMV/SOF ±RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości
QALY	11,85	9,90	1,94	13,712	10,756	2,956
Koszty leczenia p-wirusowego	186 538 (██████)	0	186 538 (██████)	317 997 (██████)	0	317 997 (██████)
Całkowite koszty	202 073	46 259	155 814	327 341	49 335	278 005

Parametr	genotyp 1			Genotyp 1		
	3D+RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości	SMV/SOF ±RBV	brak leczenia	Inkrementalne wartości
	()		()	()		()
ICUR	80 174 ()			94 063 ()		

Wyniki dla preparatu Viekirax/Exviera zostały wygenerowane dla wariantu „Genotype 1” i dla pacjentów ze stopnie zwłóknienia F0-F4; domyślnie wyniki dla preparatu Viekirax/Exviera były prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla wariantu „Genotype 1b” i „Genotype 1a” oraz w podziale na stopnie zwłóknienia wątroby „F0-F1”, „F2-F3” i „F4”;

Wartości inkrementalne QALY w analizie dla preparatu Olysio w porównaniu z wynikami uzyskanymi w analizie dla preparatu Viekirax/Exviera są wyższe o 36% i 45% odpowiednio w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie (na dzień złożenia wniosku) refundowanego komparatora związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy - populacja bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia F0-F4

Tabela 39. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia przeciwwirusowego w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia F0-F4.

Populacja	Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		
	SMV+SOF±RBV	Brak leczenia	Różnica
Chorzy z genotypem 1 HCV (populacja chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (naïve))	13,823	10,958	2,866
Chorzy z genotypem 1 HCV (populacja chorych wcześniej leczonych przeciwwirusowo (experienced))	13,712	10,757	2,955

Tabela 40. Zestawienie kosztów całkowitych dla porównania terapii SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia F0-F4. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)		Chorzy wcześniej leżeni przeciwwirusowo (experienced)	
	SMV+SOF±RBV	Brak leczenia	SMV+SOF±RBV	Brak leczenia
Wyniki z perspektywy NFZ				
Koszty leczenia p-wirusowego	317 920 ()	-	317 997 ()	-
w tym symeprewir	123 969 ()	-	123 969 ()	-
w tym sofosbuwir	193 206	-	193 206	-
Całkowite koszty	327 933 ()	47 904	327 341 ()	49 335
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent				
Koszty leczenia p-wirusowego	317 920 ()	-	317 997 ()	-
w tym symeprewir	123 969 ()	-	123 969 ()	-
w tym sofosbuwir	193 206	-	193 206	-
Całkowite koszty	241 268 ()	63 882	329 006 ()	65 658

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu SMV+SOF±RBV w porównaniu z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jak i leczonych.

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania porównania terapii SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów bez ograniczenia ze względu na stopień zwióknienia (F0-F4). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)	Chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (experienced)
	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia
Wyniki z perspektywy NFZ		
Inkrementalne koszty	280 028 ()	278 005 ()
ICUR	97 698 ()	94 063 ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent		
Inkrementalne koszty	266 005 ()	263 348 ()
ICUR	92 806 ()	89 103 ()

W analizie kosztów-użyteczności, wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania terapii SMV+SOF±RBV:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 97 698 () PLN/QALY z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 92 806 () PLN/QALY;
- w populacji pacjentów wcześniej leczonych w porównaniu z brakiem leczenia wynosi 94 063 () PLN/QALY z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 89 103 () PLN/QALY.

Wnioskowana technologia nie przekraczała zatem progu opłacalności (jest efektywna kosztowo).

4.5.1.1. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto bez RSS dla preparatu Olysio (7 tabl. powł. a 150 mg symeprewiru) EAN: 5909991142360 przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi 9110 PLN/opakowanie.

Tabela 42. Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Olysio przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY. Wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)		Chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (experienced)	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
z RSS	()	()	()	()
bez RSS	13 718,27	14 748,83	14 651,48	15 728,61

Wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Olysio liczona w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

4.5.1.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ i perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.

Populacja	Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
Perspektywa NFZ + pacjent		
populacja wcześniej nieleczona	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3; na podstawie Shepherd 2007: (0,037)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
	Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	
	Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	
populacja wcześniej leczona	Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
Perspektywa NFZ		

Populacja	Zmieniony parametr	Zmiana wniosku
Perspektywa NFZ + pacjent		
populacja wcześniej nieleczona	Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3; na podstawie Shepherd 2007: (0,037)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
	Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4; na podstawie Shepherd 2007: (0,037)	
	Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	
	Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	
populacja wcześniej leczona	Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
	Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	
	Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) SMV+SOF±RBV w porównaniu z brakiem leczenia w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3 oraz F3 -> F4 – dotyczy wyników z perspektywy NFZ;
- Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS – dotyczy wyników z perspektywy NFZ;
- Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) SMV+SOF±RBV w porównaniu z brakiem leczenia w populacji pacjentów wcześniej leczonych staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS;
- Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki) – dotyczy wyników z perspektywy NFZ;

Żaden z parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, przy uwzględnieniu RSS nie zmieniał wniosku dotyczącego opłacalności.

4.5.2. Obliczenia własne Agencji

1. Przejście ze stanu „Compensated cirrhosis with SVR” do stanu “Decompensated cirrhosis”/ “Hepatocellular carcinoma” zostało uwzględnione w następujących modelach ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-8/2015; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-5/2015; AWA Nr: AOTM-OT-4351-40/2014; AWA Nr: AOTM-OT-4351-35/2014; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015) i NICE (boceprevir, simeprevir).

W związku z rozbieżnościami w przyjętych prawdopodobieństwach w ww analizach, przeprowadzono własne obliczenia przyjmując wartości prawdopodobieństw dla przejść ze stanu „Compensated cirrhosis with SVR” do stanu “Decompensated cirrhosis”/ “Hepatocellular carcinoma” identycznie jak w modelu dla preparatu Harvoni.

marskość wątroby – odpowiedź SVR→ niewyrównana marskość wątroby	0,013	Ng 2011, AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015; CUA Harvoni
marskość wątroby – odpowiedź SVR→ rak wątrobowo komórkowy	0,010	Ng 2011, AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015; CUA Harvoni

Dodatkowo skrócono horyzont analizy do 53 lat, tak żeby pacjent maksymalnie mógł osiągnąć 100 lat w modelu oraz uwzględniono maksymalny odsetek samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA (w ramieniu braku aktywnego leczenia).

Tabela 44. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania porównania terapii SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia w 53 letnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia (F0-F4). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)	Chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (experienced)
	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia
Wyniki z perspektywy NFZ		
Inkrementalne koszty	287 611 ()	285 773 ()
ICUR	119 441 ()	114 813 ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent		
Inkrementalne koszty	276 151 ()	273 705 ()
ICUR	114 682 ()	109 964 ()

W wyniku przyjęcia założeń z pkt 1, niedoszło do zmiany wnioskowania, jednak nastąpił wzrost wartości ICUR od 22% do 25% w porównaniu do wartości w scenariuszu podstawowym.

2. Przyjęto ww. założenia oraz dodatkowo przyjęto 30 letni horyzont analizy przyjęty w analizie wrażliwości.

Tabela 45. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania porównania terapii SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia w 30 letnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów bez ograniczenia ze względu na stopień zwłóknienia (F0-F4). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)	Chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (experienced)
	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia	SMV+SOF±RBV vs Brak leczenia
Wyniki z perspektywy NFZ		
Inkrementalne koszty	289 118 ()	287 310 ()
ICUR	141 858 ()	136 310 ()
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent		
Inkrementalne koszty	277 993 ()	275 579 ()
ICUR	136 400 ()	130 744 ()

W wyniku przyjęcia założeń z pkt 2, doszło do zmiany wnioskowania, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) terapia SMV+SOF±RBV staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita) w porównaniu z brakiem leczenia w wariancie bez RSS, natomiast w wariancie uwzględniającym RSS niedoszło do zmiany wnioskowania, jednak nastąpił wzrost wartości ICUR od 47% do 50% w porównaniu do wartości w scenariuszu podstawowym.

3. W związku z wejściem na WLR od 1 lipca 2015 preparatów Viekirax/Exviera w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)” stosowanego u pacjentów z genotypem 1 i 4, w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono dodatkowo kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku Olysio nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii alternatywnej (Viekirax/Exviera), przy uwzględnieniu jedynie kosztu substancji czynnej i długości trwania terapii zgodnie ze schematami zawartymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

Tabela 46. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Olysio liczona w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)

Porównane schematy	Genotyp 1 HCV	Genotyp 4 HCV
SMV+SOF+RBV 12 tyg vs 3D+RBV 12 tyg	-679,166667	
SMV+SOF+RBV 12 tyg vs 3D+RBV 24 tyg*	12 839,6473	-
SMV+SOF+RBV 12 tyg vs 2D+RBV 12 tyg		-1 760,67

Porównane schematy	Genotyp 1 HCV	Genotyp 4 HCV
SMV+SOF+RBV 12 tyg vs 2D+RBV 12 tyg**	-	10 676,64

Ceny preparatów Viekirax/Exviera/Olysio na podstawie Obwieszczenia MZ. Ceny preparatów Viekirax/Exviera/Olysio nie uwzględniają RSS. Cena sofosbuwiru z analizy ekonomicznej Olysio. Długość terapii ustalono w oparciu 100% compliance i 100% czasu leczenia. Cena RBV przyjęta w obliczeniach to 5439 PLN, na podstawie analizy ekonomicznej Olysio. *24 tygodniowy schemat 3D+RBV stosowany jest w genotypie 1a u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby;**24 tygodniowy schemat 2D+RBV stosowany jest w genotypie 4 u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.”

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii oraz stopnia zaawansowania włóknienia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Roczną liczebność populacji docelowej oszacowano:

- na podstawie danych NFZ o historycznym zużyciu interferonów w leczeniu WZW typu C oraz danych otrzymanych od polskich ekspertów, określono roczną liczbę terapii z zastosowaniem interferonów u chorych z genotypami 1 i 4 HCV,
- w oparciu o przeprowadzony przegląd piśmiennictwa, oszacowano odsetek chorych u których występują przeciwwskazania do zastosowania lub nietolerancja interferonu. Na podstawie tego odsetka oraz liczby leczonych rocznie IFN, obliczono roczną liczbę chorych z genotypami 1 i 4, którzy nie kwalifikują się do terapii interferonem,

Roczną liczbę pacjentów otrzymujących terapię trójlekową (SMV+SOF±RBV) w ramach programu leczenia WZW C autorzy analizy oszacowali na 410 chorych, w tym:

- chorzy z HCV 1 dotychczas nieleczeni: 278 i uprzednio leczeni przeciwwirusowo 108 oraz
- chorzy z HCV 4 dotychczas nieleczeni: 17 i uprzednio leczeni przeciwwirusowo 7.

Tabela 47. Kalkulacja liczebności populacji leczonej przeciwwirusowo - Genotypy 1/4

	Liczba	Odsetek	Źródło
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
Liczba terapii / rok (G1)	2 370	80%	Panasiuk 2013, Flisiak 2012
w tym: leczenie pierwszorazowe (G1)	■	■	SMPT
w tym: reterapia (G1)	■	■	SMPT
Liczba terapii / rok (G4)	148	5%	Panasiuk 2013, Flisiak 2012
w tym: leczenie pierwszorazowe (G4)	■	■	SMPT
w tym: reterapia (G4)	■	■	SMPT

Tabela 48. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy

	Odsetek	Razem	Genotyp 1		Genotyp 4	
			naïve	experienced	naïve	experienced
Liczba terapii z zastosowaniem interferonu		2 518	1 708	662	107	41
Roczna liczba chorych nie kwalifikujących się do IFN	14,0%*	410	278	108	17	7
Razem - populacja docelowa		410	278	108	17	7

*na podstawie STA SOF 2014.

Udziały

W oszacowaniu obecnej struktury populacji docelowej ze względu na wcześniejsze leczenie i genotyp HCV założono, że:

- 72% pacjentów stanowią chorzy uprzednio nieleczeni, a 28% - wcześniej leczeni przeciwwirusowo (na podstawie danych z ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych)
- 94% pacjentów stanowią chorzy zakażeni genotypem 1, a 6% - zakażeni genotypem 4 HCV (G1 = 80%, G4 = 5% w populacji z dowolnym genotypem HCV, zatem w populacji G1/G4 udziały wynoszą odpowiednio: G1 = 80%/85% i G4 = 5%/85%; Flisiak 2012, Panasiuk 2013)

Struktura leczenia przeciwwirusowego w ujęciu rocznym, w scenariuszu istniejącym i podstawowym wariancie populacyjnym, została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 49. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant podstawowy)

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
SMV+SOF±RBV	0	0	0	0	0
Brak leczenia	278	108	17	7	410
Razem	278	108	17	7	410

Udział SMV+SOF±RBV w pierwszym roku refundacji obliczono jako iloczyn docelowego udziału (100%) oraz tempa osiągnięcia tego udziału w pierwszym roku (49,2%); założono, że tempo to jest takie samo dla każdej subpopulacji. Począwszy od drugiego roku refundacji, udział terapii przeciwwirusowej bez interferonu wynosi 100%.

Tabela 50. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy (wariant podstawowy)

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
Rok 1					
SMV+SOF±RBV	137	53	9	3	202
Brak leczenia	141	55	9	3	208
Razem	278	108	17	7	410
Rok 2					
SMV+SOF±RBV	278	108	17	7	410
Brak leczenia	0	0	0	0	0
Razem	278	108	17	7	410

Perspektywa

Płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od IV. kwartału 2015 r. do III. kwartału 2017 roku).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W **scenariuszu istniejącym** założono stan aktualny, w którym preparat Olysio nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych: leczenie WZW C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

W scenariuszu istniejącym ponadto założono, że z uwagi na brak możliwości do zastosowania opcji terapeutycznej, w chwili obecnej chorzy z populacji docelowej nie otrzymują aktywnego leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Olysio w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych: leczenie WZW C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

W scenariuszu nowym ponadto założono, że strategia SMV+SOF±RBV stopniowo przejmuje udziały dotychczas stosowanej opcji postępowania (obserwacja i leczenie objawowe WZW C, bez aktywnej terapii przeciwwirusowej).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Dawkowanie

Schematy dawkowania zgodny z zapisami CHPL dla Olysio.

Czas leczenia przeciwwirusowego

Tabela 51. Czas stosowania leków przeciwwirusowych w schemacie SMV+SOF±RBV [tyg.]

Schemat	Odsetek stosujących RBV	Czas stosowania substancji czynnej [tyg.]		
		SMV	SOF	RBV
SMV+SOF	0%	12	12	-
SMV+SOF+RBV	100%	12	12	12
SMV+SOF±RBV	14,1%	12	12	1,69

*średnia w kohorcie leczonej SMV+SOF lub SMV+SOF+RBV

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - terapia dwulekowa (SMV+SOF)
 - terapia trójlekowa (SMV+SOF+RBV i SMV+SOF±RBV)
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt monitorowania i leczenia objawowego.

Tabela 52. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych bez RSS (z RSS)

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę [PLN]	Dawka	Koszt / d. [PLN]	Koszt / tydz. [PLN]
Symeprewir	Olysio	150 mg	1 475,82 ()	150 mg/d.	1 475,82 ()	10 330,74 ()
Sofosbuwir*	Sovaldi	400 mg	()	400 mg/d.	()	()
Rybawiryna	Copegus	200 mg	11,83	Zależna od masy ciała	64,75	453,24
	Rebetol	200 mg	11,83		64,75	453,24

*Na potrzeby niniejszej analizy Wnioskodawca założył, że cena zbytu netto produktu Sovaldi będzie równa najniższej cenie wynegocjowanej w krajach Unii Europejskiej (na chwilę przeprowadzania analizy).

Tabela 53. Koszty leczenia jednego pacjenta schematem SMV+SOF±RBV oraz koszty braku leczenia w populacji pacjentów z HCV GT 1 i GT4 naïve i experienced

	SMV+SOF±RBV [PLN]	brak leczenia [PLN]
SMV		-
SOF		-
RBV	767	-
diag/monit	1 657	-
AEs	946	-
Inne	704	2 211
Razem		2 211

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z nieznannej przyszłej ceny sofosbuwiru w warunkach polskich, w tym ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, oraz stopnia zaawansowania postępowania refundacyjnego w zakresie produktu leczniczego Sovaldi (sofosbuwir). Mając jednak na uwadze pilną potrzebę wdrożenia leczenia bezinterferonowego dla najbardziej potrzebującej grupy pacjentów, dla których w obecnej sytuacji nie ma żadnej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej, na potrzeby analizy przyjęto, iż zarówno symeprewir jak i sofosbuwir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie.
- Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 54. 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	Jako podstawowe oszacowanie uwzględniające całkowitą liczebność populacji docelowej (roczna liczba chorych z WZW C GT1 i GT4, nie kwalifikujących się do IFN), w której można zastosować wnioskowany preparat, przeprowadzono oszacowanie oparte na: <ul style="list-style-type: none"> danych NFZ dot. rzeczywistego zużycia terapii przeciwwirusowych (interferonu) w Polsce, danych NICE oraz badania Talał 2013 dot. odsetka chorych z WZW C, u których nie należy stosować interferonu na podstawie którego wyznaczono liczebność populacji docelowej: 410 chorych (w tym: 386 GT1 i 24 GT4). Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od IV. kwartału 2015 r. do III. kwartału 2017 roku).
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	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy. Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu prognozowanym (w drugim roku analizy) przyjęto, że 100% pacjentów z populacji docelowej otrzymuje terapię SMV+SOF±RBV. Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Komparatorem dla terapii SMV+SOF±RBV przyjętym w analizach jest brak leczenia. Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Według wnioskodawcy szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rozważanej populacji (populacja pacjentów monitorowanych i leczonych objawowo, bez aktywnej terapii przeciwwirusowej) wynoszą aktualnie 906 176 zł. Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 zł (preparat Olysio nie jest obecnie finansowany). W przypadku przyszłej sprzedaży wnioskodawca uwzględnił zbyt niski roczny przyrost pacjentów leczonych terapią SMV+SOF±RBV. Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie przyjęto utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu Olysio.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

1. Wątpliwość budzi możliwość refundacji terapii skojarzonej symeprewir (Olysio) + sofosbuwir (Sovaldi) ± rybawiryna.

Obecnie preparat sofosbuwir (Sovaldi) nie jest refundowany ze środków publicznych. Wnioskodawca na potrzeby analizy przyjął, iż „zarówno symeprewir jak i sofosbuwir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie”. W przypadku nieobjęcia refundacją leków symeprewir (Olysio) i sofosbuwir (Sovaldi) w zbliżonym okresie, wątpliwa wydaje się możliwość objęcia refundacją wnioskowanej terapii symeprewir (Olysio) + sofosbuwir (Sovaldi) ± rybawiryna. Z drugiej strony w przypadku objęcia refundacją leków symeprewir (Olysio) i sofosbuwir (Sovaldi) w zbliżonym okresie, również wątpliwa wydaje się możliwość refundacji symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem ± rybawiryną we wnioskowanym wskazaniu dla leku symeprewir.

Wniosek refundacyjny został złożony wyłącznie dla leku symeprewir (Olysio), aczkolwiek symeprewir we wnioskowanym wskazaniu może być stosowany tylko w skojarzeniu z sofosbuwirem (Sovaldi) ± rybawiryna. Jak wspomniano powyżej obecnie preparat sofosbuwir (Sovaldi) nie jest refundowany ze środków publicznych.

W związku z powyższym nasuwa się wątpliwość, czy istnieje możliwość refundacji obu leków (tj. symeprewiru i sofosbuwiru) we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji gdy wniosek refundacyjny obejmuje wyłącznie lek symeprewir (Olysio).

2. W rynku leków obecnie stosowanych i finansowanych w analizowanym wskazaniu nastąpiła istotna zmiana w związku z rozpoczęciem finansowania od dnia 1 lipca 2015 r. (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.) preparatów Viekriax/Exviera w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)” w populacji zbliżonej do wnioskowanej dla preparatu

- Olysio (symeprewir), tj. pacjenci z potwierdzoną obecnością zakażenia genotypem 1 lub genotypem 4 HCV z przeciwwskazaniem do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.
3. Wątpliwości Agencji budzi ponadto przyjęcie w analizie podstawowej odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej na poziomie 14% wśród pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych, podczas gdy w opinii ekspertów wartość ta sięga do 20%. Zasadne wydaje się przyjęcie wartości przedstawionej w analizie wrażliwości (17,5% - wariant maksymalny analizy) jako wariantu zbliżonego do wartości rzeczywistych.
 4. Oszacowanie Wnioskodawcy nie uwzględnia również zjawiska kumulacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do pegIFN z lat poprzedzających horyzont czasowy analizy. W opinii Agencji takie założenie jest nieprawidłowe, gdyż nie uwzględnia pacjentów z przeciwwskazaniami i nietolerancją do pegIFN w latach poprzednich, a których wartość jest corocznie kumulowana ze względu na wyczerpanie innych opcji terapeutycznych.
 5. W analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono populacji świadczeniobiorców z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, która zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, nie podlega ograniczeniu ze względu na stopień zwłóknienia wątroby.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów / pacjentoterapii
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	2 518 pacjentów (w tym 2 370 GT1 i 148 GT4)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant podstawowy: Rok 1: 410 (w tym 202 pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, 208 pacjentów stosujących „brak leczenia”) Rok 2: 410 (w tym 410 pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, brak pacjentów stosujących „brak leczenia”)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: Brak pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, 410 pacjentów stosujących „brak leczenia” Rok 2: Brak pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, 410 pacjentów stosujących „brak leczenia”
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Wariant podstawowy: Rok 1: 410 (w tym 202 pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, 208 pacjentów stosujących „brak leczenia”) Rok 2: 410 (w tym 410 pacjentów stosujących SMV+SOF±RBV, brak pacjentów stosujących „brak leczenia”)

W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji preparatu Olysio oraz dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją wnioskowanego preparatu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

W wariantcie z RSS uwzględniono propozycję instrumentu podziału ryzyka zaproponowaną przez Wnioskodawcę dla preparatu Olysio.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz istniejący [zł]

Kategoria kosztów	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Rok 1					
Koszt całkowity	906 176	121 852	19 695	7 547	906 176
SMV+SOF±RBV	0	0	0	0	0
w tym: symeprewir (Olysio)	0	0	0	0	0
Brak leczenia	614 674	238 240	38 507	14 755	906 176
Rok 2					
Koszt całkowity	906 176	121 852	19 695	7 547	906 176
SMV+SOF±RBV	0	0	0	0	0
w tym: symeprewir (Olysio)	0	0	0	0	0
Brak leczenia	614 674	238 240	38 507	14 755	906 176

W scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet, preparat Olysio (symeprewir) nie jest finansowany w ramach programu lekowego a prognozowane wydatki związane ze stosowaniem wnioskowanych technologii wynoszą 0 zł.

Prognozowane koszty całkowite płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym wyniosą: 906 176 zł.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego zakładającego objęcie refundacją preparatu Olysio w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: scenariusz nowy, wariant podstawowy bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Rok 1					
Koszt całkowity	44 259 890	17 154 594	2 772 721	1 062 445	65 249 651
SMV+SOF±RBV	43 947 644	17 033 572	2 753 160	1 054 949	64 789 325
w tym: symeprewir (Olysio)					
Brak leczenia	312 246	121 023	19 561	7 495	460 325
Rok 2					
Koszt całkowity	89 322 093	34 620 155	5 595 705	2 144 149	131 682 102
SMV+SOF±RBV	89 322 093	34 620 155	5 595 705	2 144 149	131 682 102
w tym: symeprewir (Olysio)					
Brak leczenia	0	0	0	0	0

W scenariuszu nowym, prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” wyniosą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 65,2 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 131,7 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu minimalnym: 41,1 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 82,9 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 85,0 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 171,6 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS)

	Kategoria kosztów	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni	
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Rok 1					
	Koszt całkowity	43 645 217	16 916 354	2 734 214	1 047 690	64 343 475
	SMV+SOF±RBV	43 947 644	17 033 572	2 753 160	1 054 949	64 789 325
	w tym: symeprewir (Olysio)	[]	[]	[]	[]	[]
	Brak leczenia	-302 427	-117 217	-18 946	-7 260	-445 850
	Rok 2					
	Koszt całkowity	88 707 419	34 381 915	5 557 198	2 129 394	130 775 926
	SMV+SOF±RBV	89 322 093	34 620 155	5 595 705	2 144 149	131 682 102 (95 356 735)
	w tym: symeprewir (Olysio)	[]	[]	[]	[]	[]
	Brak leczenia	-614 674	-238 240	-38 507	-14 755	-906 176

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Olysio w ramach uzgodnionego programu lekowego spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 64,3 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 130,8 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu minimalnym: 40,5 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 82,3 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 83,8 mln zł ([] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 170,4 mln zł ([] z RSS) w drugim roku refundacji.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet zawierała wszystkie wymagane ustawowo i Rozporządzeniem elementy, nie zidentyfikowano także poważnych ograniczeń wynikających z przyjętych założeń analizy dotyczących szacunków wielkości populacji docelowej, przyjętych kategorii kosztowych, założeń dotyczących leków obecnie stosowanych w ocenianym wskazaniu oraz kategorii dostępności refundacyjnej dla ocenianej interwencji wynikającej z zapisów art. 15 Ustawy o refundacji. Nie stwierdzono błędów w przyjętym przez wnioskodawcę algorytmie oceny wielkości populacji docelowej, który jest spójny z populacją przedstawioną w analizie klinicznej oraz ekonomicznej, nie zidentyfikowano także dodatkowych kategorii kosztowych nieuwzględnionych przez wnioskodawcę. W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Niezgodne z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE-HCV) i European Association for the Study of the Liver (EASL) jest preferowanie metody inwazyjnej: biopsji wątroby, przy dostępności metod nieinwazyjnych, w procesie kwalifikacji do leczenia. Ponadto biopsja jest kilkukrotnie droższa od elastografii.
- Uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii – Panią Barbarę Pepke – Prezes Fundacji „Gwiazda Nadziei”:
 - „Konieczna jest też zmiana zapisu w kryteriach kwalifikacji do leczenia polegająca na zniesieniu wymogu wykonania biopsji wątroby. Wymóg ten jest niezgodny z obecną wiedzą medyczną oraz rekomendacjami ekspertów i towarzystw naukowych.”
 - „Sugerowałabym ponadto dokonanie poprawek w treści programu w punkcie 9 dotyczącym „kryteriów umożliwiających kwalifikację do programu”. Niektóre podpunkty pokrywają się dokładnie z punktami stanowiącymi kryteria KWALIFIKACJI, a nie DYSKWALIFIKACJI do proponowanego schematu terapeutycznego. Najwyraźniej jest to nieskorygowana pozostałość wcześniejszego programu, w którym występowały tylko terapie oparte na interferonie. Sformułowanie „Kryteria umożliwiających kwalifikację do programu” należałoby zastąpić zdaniem: Kryteria umożliwiających kwalifikację do leczenia interferonem”.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Olyso (symeprewir).

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, które pozwoli uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w wysokości pokrywającej szacowane wydatki płatnika publicznego związane z rozszerzeniem wskazań, w jakich miałyby być refundowany produkt Olyso, polega na objęciu refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego: trastuzumab (Herceptin) i rytuksymab (Mabthera).

Wymienione produkty lecznicze są umieszczone w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” i obecnie nie posiadają refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty trastuzumab i rytuksymab są objęte oddzielną grupą limitową. Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Herceptin i Mabthera, według Wnioskodawcy prawdopodobne jest pojawienie się w najbliższych latach nowych preparatów trastuzumabu w drugiej połowie 2015 roku oraz rytuksymabu w drugiej połowie 2016 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Według autorów analizy racjonalizacyjnej, po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leków referencyjnych nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25%, co pozwoli wygenerować oszczędności w budżecie NFZ.

Tabela 59. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Lek	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]	Uwolnione środki [zł/rok]
Trastuzumab (Herceptin)	13 911 282,95	-4,68720	65 204 965
Rytuksymab (Mabthera) 100 mg	3 780 511,25	-3,20908	52 275 433
Rytuksymab (Mabthera) 500 mg	12 509 364,50		

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Herceptin wynosi 65,2 mln zł rocznie.

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Mabthera wynosi 52,3 mln zł rocznie.

Tabela 60. Bilans wydatków płatnika

Wariant BIA	Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]		Bilans wydatków [zł]
			Rozw. 1	Rozw. 2	
z uwzględnieniem RSS	Rok 1		65 204 965	-	
	Rok 2		65 204 965	52 275 433	

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji produktu Olysio, o [] zł (Rok 1) i [] zł (Rok 2) w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W żadnej z przeszukanej agencji nie odnaleziono bezpośrednio rekomendacji dotyczących skojarzenia symeprewiru z sofosbuwirem. Jednakże w rekomendacjach **SMC (2014)** dotyczących symeprewiru odnaleziono informację, że SMC rekomenduje terapię SMV+SOF dla pacjentów z genotypem 1 nietolerujących bądź niekwalifikujących się do leczenia interferonami, a także dla pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia (np.: z zwłóknieniem wątroby F3-F4). W ocenie SMC w badaniu COSMOS dodatek RBV do terapii SMV+SOF nie wpływał istotnie na liczbę osiągniętych SVR. W raporcie SMC zaznaczono także, że z względu na brak dokładniejszych danych EMA uznała, że zastosowanie RBV do terapii SMV+SOF powinno zależeć od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta. SMC nadmienia także, że w wyniku braku wyników z III fazy prób klinicznych zastosowanie schematu bezinterferonowego SMV+SOF powinno być ograniczone do pacjentów z nietolerancją lub niekwalifikujących się do terapii peginterferonem.

Na stronie internetowej NICE jedynie wspomniano, że dane dotyczące efektywności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem dla populacji pacjentów nietolerujących interferonów bądź niekwalifikujących się do terapii z udziałem interferonów powinny być dostępne w niedalekiej przyszłości i dlatego też uznano, że będzie bardziej stosowne wydanie rekomendacji w sprawie ww. skojarzenia aż staną się dostępne dane o efektywności obu leków w skojarzeniu. Dlatego też rekomendacje dla tej kombinacji zostaną opublikowane oddzielnie. W ocenie dotyczącej symeprewiru przeprowadzonej przez niemiecką IQWiG (IQWiG 2014) podano jedynie, że badanie COSMOS przedstawione przez podmiot odpowiedzialny ma ograniczenia w ocenie dodatkowych korzyści symeprewiru skojarzonego z sofosbuwirem jako opcjonalnej terapii bezinterferonowej. Podkreślono, że w próbie tej uczestniczyli także pacjenci mogący otrzymywać interferony, bez potwierdzonej nietolerancji oraz u których nie występowała konieczność pilnego zastosowania terapii bezinterferonowej. Ponadto wskazano, że w próbie u części chorych stosowano niezatwierdzony schemat leczenia i nie zastosowano odpowiedniego komparatora. Z kolei w wytycznych PBAC dotyczących symeprewiru odnotowano, że symeprewir może być zastosowany z sofosbuwirem jako terapia bezinterferonowa, na co wskazują wyniki badania COSMOS oraz rekomendacje AASLD odnośnie nieleczonych wcześniej chorych z HCV genotyp 1, którzy nie mogą otrzymać IFN (PBAC 2014).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Neg.	
Rekomendacje kliniczne USA	AASLD 2014		+/-		Zalecany u pacjentów z GT1 zarówno wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, rekomendowany jako terapia alternatywna dla pacjentów z GT4, ale tylko uprzednio nieleczonych.

	Kanada	CASL 2015		+/-	Zalecany u pacjentów z GT 1a i 1b z obecnością lub brakiem włóknienia wątroby, brak rekomendacji dla GT4
	Kanada	CIHR 2014		+/-	Rekomendują u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV i GT1 HCV. Zaznaczają, że obecnie jest niewystarczająca ilość informacji, aby ten schemat polecić pacjentom z GT4.
	USA	DVA z 2015		+/-	Nadmieniają, że niektóre rekomendowane schematy nie zostały zatwierdzone przez FDA. Dla pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych i leczonych schemat SOF+SMV jest polecany jako alternatywny, brak rekomendacji powyższego schematu dla GT4.
	Polska	PGE HCV 2015		+/-	Polskie wytyczne zalecają SOF+SMV±RBV dla pacjentów z GT1 i GT4 z zaawansowanym włókniem F3-F4 oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją INF, a także u pacjentów po przeszczepieniu wątroby
	Europa	EASL 2015	+		Rekomendują schemat SOF+SMV zarówno dla GT1 jak i GT4.
	Wielka Brytania	Britishh HIV Association 2014		+/-	SOF w skojarzeniu z symeprewirem jest zalecany dla pacjentów z GT1 i z koinfekcją HIV
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC (2014)		+/-	rekomenduje terapię SMV+SOF dla pacjentów z genotypem 1 nietolerujących bądź niekwalifikujących się do leczenia interferonami, a także dla pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia (np.: z zwłóknieniem wątroby F3-F4)

Tylko jedne rekomendacje kliniczne EASL 2015 zalecają leczenie schematem SOF+SMV±RBV dla pacjentów zarówno z GT1 jak i 4. AASLD rekomenduje SOF+SMV±RBV jako terapię alternatywną dla pacjentów z GT4, ale tylko uprzednio nieleczonych. Pozostałe rekomendacje nie odnoszą się do G4.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną. W rekomendacjach SMC (2014) dotyczących symeprewiru odnaleziono informację, że SMC rekomenduje terapię SMV+SOF dla pacjentów z genotypem 1 nietolerujących bądź niekwalifikujących się do leczenia interferonami, a także dla pacjentów wymagających natychmiastowego leczenia (np.: z zwłóknieniem wątroby F3-F4).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 61. Warunki finansowania symeprewiru 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%	refundacja indywidualna	nie
Belgia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Bułgaria			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Chorwacja			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Cypr			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Czechy			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Dania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Estonia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Finlandia	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
Francja			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Grecja			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Hiszpania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Holandia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Irlandia			Produkt leczniczy nier refundowany w przedmiotowym wskazaniu	
Islandia	nie	nd	nd	nd
Liechtenstein			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Litwa			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Luksemburg			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Łotwa			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Malta			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Niemcy	tak	10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro)	brak	nie
Norwegia	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
Portugalia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Rumunia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Słowacja			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Słowenia			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Szwajcaria			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Szwecja	tak	100%	na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych	nie
Węgry			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Wielka Brytania			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	
Włochy			na rynku nie występuje ta wielkość opakowania zewnętrznego	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olisyo (symeprewir) jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w jednym kraju (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości krajów finansowanie leku Olisyo jest ograniczone na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych i do refundacji indywidualnej. Jedynie w Niemczech i Irlandii nie występują ograniczenia refundacji. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), ze względu na fakt, iż na odnośnych rynkach nie występuje wnioskowana prezentacja leku.

Uwagi analityków

Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę analitycy się są w stanie określić czy warunki objęcia refundacją w innych krajach dotyczą tylko produktu Olisyo (symeprewir) czy produkty Olisyo (symeprewir w skojarzeniu z sofosbuiwirem).


11. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad przedmiotową AWA otrzymano opinie od 2 z nich. Jednak żadna z nich nie została dopuszczona do dalszych prac przez Prezesa Agencji, z uwagi na konflikt interesów.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Opinię organizacji reprezentującej pacjentów, która odpowiedziała na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Olyso (symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Imię, nazwisko, pełniona funkcja	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>„Terapia bezinterferonowa zastosowaniem symeprewiru i sofosbuwiru u chorych zakażonych G1 charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz niewielką ilością zdarzeń nieporządanych. Skuteczność leczenia jest równie wysoka u chorych z niewie kim, jak i z bardzo zaawansowanym włóknieniem wątroby, u chorych uprzednio nieleczonych, jak i u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia opartego na interferonie. Ten właśnie schemat terapeutyczny został najszerszej sprawdzony w praktyce klinicznej, zarówno w badaniach klinicznych jak i w codziennej praktyce lekarskiej (m.in. największa kohorta HCV Target, kohorty niemieckie i francuskie. (...)). W publikowanych ostatnio licznych artykułach oraz doniesieniach zjazdowych środowisk medycznych przedstawie się wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii symeprewirem i sofosbuwirem łącznie u tysięcy chorych, w tym w najtrudniejszych grupach: z zaawansowaną marskością i niewydolnością wątroby, po transplantacjach wątroby i nerek, po nieskutecznej terapii trójlekowej z boceprewirem i teleprewirem. Technologia ta daje długo oczekiwaną możliwość leczenia chorym z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem, którzy przez wiele lat pozostawali bez żadnej opcji terapeutycznej.”</p>	<p>„(...) Nie znajduję powodów, dla których technologia ta nie miałyby być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>Terapia symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem jako terapia bezinterferonowa, jest długo wyczekiwaną technologią dającą szansę na wyleczenie dużej grupy chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu lub z nietolerancją interferonu, dla których nie ma obecnie żadnych możliwości leczenia przeciwwirusowego. Wiele z tych chorych ma zaawansowaną chorobę wątroby a zastosowanie skutecznej terapii przeciwwirusowej bez interferonu mogłoby uratować ich zdrowie, a nawet życie. Wielu chorych mogłoby w ten sposób uniknąć niezmiernie kosztownej transplantacji wątroby. Terapie bezinterferonowe powinny docelowo całkowicie zastąpić leczenie oparte na interferonie, jako mniej skuteczne i cechujące się znaczną ilością działań nieporządanych. Należałoby jednak umożliwić zastosowanie tej technologii u chorych z przewlekłym WZW typu C niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia, aby dążyć do eradykacji zakażenia w populacji polskiej.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 maja 2015 r., znak PLR.4600.146.2015.4.KWA dotyczy przygotowania na podstawie 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) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Olysio (simeprevir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”.

Lek ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie, wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek Olysio w skojarzeniu z sofosbuwirem jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. *hepatitis C virus*), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez >6 miesięcy, a w bioptacie wątroby obserwuje się zmiany martwiczo-zapalne. W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik 2011, Ge 2009, Martinot-Peignoux 1995, AOTM-RK-4351-2/2012, AOTM-OT-4351-35/2014, AOTMiT-OT-4351-5/2015

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla schematu terapeutycznego zawierającego symeprewir+sofosbuwir±rybawiryne, w analizach wnioskodawcy wybrano: brak leczenia (obserwacja chorych) lub leczenie objawowe.

Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...), jednakże nie uwzględniono preparatów Sovaldi/Daklinza/Harvoni w subpopulacji pacjentów z genotypem 1 i 4. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednakże wnioski z takiego porównania, dotyczące względnej efektywności klinicznej i opłacalności byłyby użyteczne. Ponadto od 1 lipca terapia Viekirax/Exviera jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B.18.2” Zmiany w programie lekowym wprowadzone zostały po dacie złożenia wniosku, jednakże porównanie do terapii Viekirax/Exviera było by także użyteczne.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy wnioskodawcy, zidentyfikowano 1 publikację spełniających przyjęte kryteria włączenia: *Lawitz 2014*, opisującą otwarte prospektywne badanie oceniające różne schematy terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryny, u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV-1 wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na terapię standardową: COSMOS. Odnalezione badanie przeprowadzono z randomizacją chorych do czterech grup leczenia (w zależności od dołączenia rybawiryny oraz okresu leczenia – 12 lub 24 tygodnie) w obrębie 2 wyróżnionych kohort (ze względu na wcześniejsze leczenie i zaawansowanie włóknienia wątroby); ponieważ żadne z ramion nie spełniało kryteriów komparatora próba kliniczna została opisana jako badanie bez grupy kontrolnej dotyczące różnych schematów stosowania symeprewiru i sofosbuwiru.

We włączonym przez Wnioskodawcę do analizy badaniu COSMOS, terapię skojarzoną symeprewir + sofosbuwir z lub bez rybawiryny stosowano w ogólnej populacji pacjentów (uprzednio leczonej i nieleczonej) z GT1 HCV. Nie analizowano docelowej populacji pacjentów wskazanej w uzgodnionym programie lekowym, tj. pacjentów zakażonych genotypem 1 albo 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu.

W większości ocenianych w populacji mITT podgrup chorych (schemat 12 tygodniowy), wyróżnionych ze względu na schemat leczenia i stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby, częstość uzyskiwania SVR12 wynosiła $\geq 93\%$.

Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego prowadzonego w populacji chorych zakażonych wirusem HCV o genotypie 4, które spełniałyby kryteria włączenia w raporcie.

W raporcie EPAR EMA (2014) dotyczącym stosowania symeprewiru odnaleziono informacje, że obecnie z powodu braku danych z III fazy badań klinicznych skojarzenie SMV+SOF±RBV rekomendowane jest dla pacjentów z nietolerancją bądź niekwalifikujących się do leczenia interferonami bądź wymagających natychmiastowego leczenia.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną. Na podstawie wyników porównań obserwacyjnych opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych włączonych badań można stwierdzić, że częstość uzyskiwania SVR w 12 tygodniu od zakończenia leczenia symeprewirem skojarzonym z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) mieściła się w zakresie od 82-100%. W badaniu TRIO w większości analiz w podgrupach (wiek, płeć, rasa, podtyp HCV, rodzaj ośrodka, wyjściowa wiremia) częstość SVR12 była zbliżona. Wykazano natomiast, że u chorych wcześniej nieleczonych z genotypem 1 HCV odsetek pacjentów z SVR12 był istotnie większy u pacjentów bez marskości wątroby w porównaniu do chorych z marskością – odpowiednio 88% vs 75%, $p = 0,040$ dla populacji ITT i 99% vs 85%, $p = 0,008$ dla populacji PP. Z kolei u pacjentów poddanych wcześniejszej terapii w analizie dla populacji PP dowiedziono, że trwała odpowiedź wirusologiczna w 12 tygodniu po zakończeniu terapii była częstsza u kobiet niż u mężczyzn oraz u chorych bez marskości wątroby niż pacjentów z marskością, odpowiednio 96% vs 81%, $p = 0,017$ oraz 94% vs 80%, $p = 0,018$.

Bezpieczeństwo stosowania

Autorzy badania COSMOS analizę bezpieczeństwa wykonali w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Wyniki przedstawiono poniżej łącznie dla obu wyróżnionych w badaniu kohort, ze szczególnym uwzględnieniem porównania 12- vs 24-tygodnie leczenia (bez względu na wykorzystanie rybawiryny).

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 87% chorych, z czego u większości (88%) raportowano działania niepożądane o nasileniu 1 lub 2 stopnia ciężkości. Działania niepożądane 3 lub 4 stopnia stwierdzono u około 11% chorych.

W podgrupie pacjentów leczonych schematem 24-tygodniowym (bez względu na stosowanie rybawiryny) częstość działań niepożądanych była znacznie większa niż w podgrupie chorych otrzymujących schemat 12-tygodniowy, odpowiednio 94% vs 80%. Podobnie w przypadku zastosowania dłuższego okresu leczenia większa była częstość działań niepożądanych 4 stopnia ciężkości (5% vs 1%).

W publikacji podano także, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi w próbie COSMOS były: zmęczenie (52 pacjentów, 31%), ból głowy (33, 20%) oraz nudności (26, 16%). Żadne nie zostało uznane za istotne klinicznie. W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku klinicznego zapalenia trzustki.

Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem stwierdzono ogólnie u 68% chorych – występowały częściej u chorych leczonych przez 24 tygodnie w porównaniu do pacjentów leczonych 12 tygodni, odpowiednio 73% vs 62%. Działania niepożądane możliwie związane z leczeniem w podobnym stopniu dotyczyły symeprewiru, sofosbuwiru (odpowiednio 56% i 51%), natomiast były częstsze w przypadku rybawiryny (70%). Poważne (serious) działania niepożądane (SAEs) wystąpiły u 2% chorych – obserwowano je jedynie u pacjentów leczonych symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przez 24 tygodnie. W schemacie z rybawiryną odnotowano: kamicę żółciową, rozerwanie siatkówki i pogorszenie widzenia oraz toksyczność związaną z zażywaniem alkoholu i narkotyków, natomiast w schemacie bez rybawiryny nie-dokrwistość. Żadne z SAEs nie zostało uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania terapii symeprewir +/-rybawiryna w skojarzeniu z sofosbuwirem, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, którzy nietolerują lub nie mogą stosować interferonu z genotypem 1 i 4.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie schematu symeprewir +/-rybawiryna w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z brakiem leczenia pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny, wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS jak i z uwzględnieniem RSS wskazują, że stosowanie schematu symeprewir +/-rybawiryna w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z brakiem leczenia jest opłacalne (tj. ICUR <3x PKB *per capita*).

W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości tym samym nieoszacowano niepewności uzyskanych wyników, pomimo że adaptowany model Pharmerit International posiadał taką funkcjonalność (możliwość przeprowadzenia PSA).

Dodatkowo wątpliwość budzi kwestia refundacji sofosbuwiru w ramach terapii skojarzonej SMV+SOF±RBV we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji gdy wniosek refundacyjny obejmuje wyłącznie lek symeprewir (Olysio).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasu (przedział czasowy od IV. kwartału 2015 r. do III. kwartału 2017 roku). *Rozpatrywano następujące scenariusze:*

Scenariusz istniejący – przedstawiono stan aktualny, w którym preparat Olysio nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych: leczenie WZW C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. W scenariuszu istniejącym ponadto założono, że z uwagi na brak możliwości do zastosowania opcji terapeutycznej, w chwili obecnej chorzy z populacji docelowej nie otrzymują aktywnego leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).

Scenariusz nowy – odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Olysio w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych: leczenie WZW C wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. W scenariuszu nowym ponadto założono, że strategia SMV+SOF±RBV stopniowo przejmuje udziały dotychczas stosowanej opcji postępowania (obserwacja i leczenie objawowe WZW C, bez aktywnej terapii przeciwwirusowej).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Olysio w ramach uzgodnionego programu lekowego spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 64,3 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 130,8 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu minimalnym: 40,5 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 82,3 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji;
- w scenariuszu maksymalnym: 83,8 mln zł (██████████ zł z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 170,4 mln zł (██████████ zł z RSS) w drugim roku refundacji.

Patrz „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji”.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Niezgodne z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE-HCV) i European Association for the Study of the Liver (EASL) jest preferowanie metody inwazyjnej: biopsji wątroby, przy dostępności metod nieinwazyjnych, w procesie kwalifikacji do leczenia. Ponadto biopsja jest kilkakrotnie droższa od elastografii.
- Uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez eksperta poproszonego przez Agencję o przekazanie opinii – Panią Barbarę Pepke – Prezes Fundacji „Gwiazda Nadziei”:
 - „Konieczna jest też zmiana zapisu w kryteriach kwalifikacji do leczenia polegająca na zniesieniu wymogu wykonania biopsji wątroby. Wymóg ten jest niezgodny z obecną wiedzą medyczną oraz rekomendacjami ekspertów i towarzystw naukowych.”
 - „Sugerowałabym ponadto dokonanie poprawek w treści programu w punkcie 9 dotyczącym „kryteriów umożliwiających kwalifikację do programu”. Niektóre podpunkty pokrywają się

dokładnie z punktami stanowiącymi kryteria KWALIFIKACJI, a nie DYSKWALIFIKACJI do proponowanego schematu terapeutycznego. Najwyraźniej jest to nieskorygowana pozostałość wcześniejszego programu, w którym występowały tylko terapie oparte na interferonie. Sformułowanie „Kryteria umożliwiających kwalifikację do programu” należałoby zastąpić zdaniem: Kryteria umożliwiających kwalifikację do leczenia interferonem”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania leku Olysio (simeprevir), w skojarzeniu z sofosbuwirem.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny i problem zdrowotny oraz Analiza kliniczna	
AASLD 2015	Wytyczne AASLD. Initial Treatment Of Hcv Infection. http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection
AASLD 2015	Wytyczne AASLD. Retreatment of persons in whom prior therapy Has failed. http://www.hcvguidelines.org/full-report/retreatment-persons-whom-prior-therapy-has-failed
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport
AASLD/IDSA 2014	Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C., http://www.hcvguidelines.org/fullreport
Baszczuk 2012	Baszczuk A., Kęsy L., Kopczyński Z.: Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce włóknienia wątroby, Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 175–181
BHA 2014	BHIVA guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013 Update September 2014: Consensus statement on the guidelines for treating hepatitis C in patients with HIV.
CASL 2015	Myers RP, Shah H, Burak K I in, An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver, Can J Gastroenterol Hepatol Vol 29 No 1 January/February 2015
Chayama 2011	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. J Infect Dis 2011; 204(1):84-93.
Chlabicz 2008	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. Journal of Clinical Virology 2008; 42, 2, s. 156-159.
ChPL Olysio 2014	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olysio (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 15.05.2014 r.)
CIHR 2014	Hull M, Shafraan S, Tseng A i in., CIHR CANADIAN HIV TRIALS NETWORK CO-INFECTION AND CONCURRENT DISEASES CORE, Updated Canadian Adult Guidelines for the Treatment of Hepatitis C infection in HIV/Hepatitis Co-infected patients, October 18 2014 – Re-Submitted Version
COSMOS (Lawitz 2014)	Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014.
DVA 2015	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment consideration from the department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Centre Program and the Office of Public Health
EASL 2015	Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015, http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf
EI Makhzangy 2009	EI Makhzangy H, Esmat G, Said M, et al. Response to Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 4, Journal of Medical Virology 2009;81:1576–1583
EI-Attar 2010	EI-Attar MM, Ahmed MA-H, Shehata Hasan M, Aly MA, Nasr AM. Spontaneous viral clearance of chronic HCV infection in Upper Egypt: A community-based study with a 10year follow-up. Arab J Gastroenterol. 2010;11(4):197-201.
EI-Attar 2010	EI-Attar MM, Ahmed MA-H, Shehata Hasan M, Aly MA, Nasr AM. Spontaneous viral clearance of chronic HCV infection in Upper Egypt: A community-based study with a 10year follow-up. Arab J Gastroenterol. 2010;11(4):197-201.
EI-Hamdi 2014	EI-Hamdi N, Chen F, Cloyd A, et al. Hepatitis C (HCV) Treatment Progress and SVR of Combination Therapy in Practise. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(suppl_2):S673.
FDA 2014(1)	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205123s003lbl.pdf (data dostępu: 05.03.2015 r.)
FDA 2014(2)	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - These highlights do not include all the information needed to use OLYSIO® safely and effectively. See full prescribing information for OLYSIO. OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2013
Flisiak 2010	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;23(12):1213-7.
Flisiak 2011	Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. Eur J Gastr Hepatol 2011; 23: 1213-1217
Flisiak 2013	Flisiak R. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HCV w Polsce. Medical Science Review – Hepatologia 2013; 13: 45-49.
Ge 2009	Dongliang Ge, Jacques Fellay, Alexander J. Thompson, Jason S. Simon, Kevin V. Shianna, Thomas J. Urban, Erin L. Heinzen, Ping Qiu, Arthur H. Bertelsen, Andrew J. Muir, Mark Sulkowski, John G. McHutchison, Goldstein D.B., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461, 399-401
Halota 2014	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K, Małkowski P. Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts - 2014. Przegl Epidemiol. 2014;68(3):469-74.
Halota 2015	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K, Małkowski P. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2015
HAS 2014	Décision n° 2014.0121/DC/SEESP du 11 juin 2014 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit OLYSIO® 150 mg sur les dépenses de l'assurance maladie. Dostępane online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/appli-cation/pdf/2014-06/c_2014_0121_olysio.pdf Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
HAS 2014a	HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. SOVALDI 400 mg. Dostępane online pod adresem: http://www.has-

	sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
Inglot 2007	Inglot M, Szymczak A, Gładysz A, Malyszczak K, Zalewska M. Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. Przegl Epidemiol 2007;61(3):535-543.
Ingot 2007	Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładysz A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
INSPIRE C (Basu 2014)	Basu P, Shah NJ, Alousius M, et al. Interferon Ineligible Naive Chronic Hepatitis C Genotype I Subjects Treated With Simeprevir and Sofosbuvir In Special Population (Psychiatric): An open label prospec-tive clinical pilot study (INSPIRE C Study) Interim Results. The American Journal of Gastroenterology. 2014;109(supplement 2s):S147.
INSPIRE C (Basu 2014a)	Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon ineligible naïve chronic hepatitis C genotype I subjects treated with simeprevir and sofosbuvir in special population (psychiatric). An open label prospective clinical pilot study; INSPIRE C Study. Hepatology. 2014;60(4_suppl):708A.
IQWiG 2014	Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Kurz-fassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
IQWiG 2014a	Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbu-vir_Extract-of-dossier-assessment.pdf
Lee 2013	Lee M-H, Yuan Y, Yang H-I, Lu S-N, Lin Y-J, Liu P-J, Chien Y-C, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, L'Italien G, Chen C-J. Genome-wide association study to identify potential single nucleotide polymorphisms associated with spontaneous hepatitis C virus clearance among chronic hepatitis C patients. J Hepa-tol. 2013;58:S192.
Martinot-Peignoux 1995	Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Le Breton V, Milotova V. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:4
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r.	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu 09.03.2015 r.)</i>
Panasiuk 2013	Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiwicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapało A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierzanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, S korska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. Przegl Epidemiol. 2013;67(1):11-6, 99-103.
PGE HCV 2014	Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014, http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 107/2012 z dnia 12.11.2012 r.
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.
Rekomendacja Prezesa nr 3/2015	Rekomendacja Prezesa nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r
Scott 2006	Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, Gretch DR. High rate of spon-taneous negativity for Hepatitis C Virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska natives. Clin Infect Dis. 2006;42(7):945-52.
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. , Viral hepatitis and HIV co-infection. Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15.
Stańczak 1999	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. J Hepatol 1999,31:574.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 36/11/2009 z dnia 25.05.2009 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 125/2012 z dnia 12.11.2012 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.
Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 5/2013 z dnia 21.01.2013 r.
Stanowisko	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 6/2013 z dnia 21.01.2013 r.

Rady Przejrzystości Nr 6/2013	
Strader 2005	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2005; 41:S7–13
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. <i>Nat Genet.</i> 2009 Oct;41(10):1100-4
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Kraków 2011.
TRIO (Bacon 2014)	Bacon BR, Dieterich D, Flamm SL, et al. Efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens for 304 HCV treatment-experienced patients in a real-life settings; data from the TRIO network. <i>Hepatology.</i> 2014;60(4 suppl):672A.
TRIO (Dieterich 2014)	Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. <i>Hepatology.</i> 2014;60(4 suppl):220A.
TRIO (Flamm 2014)	Flamm SL, Bacon BR, Dieterich D, et al. Evaluation of efficacy of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in a real-life population of 345 HCV patients with cirrhosis; data from the TRIO network. <i>Hepatology.</i> 2014;60(4 suppl):677A.
Watanabe 2003	Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J-I, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. <i>J Med Virol.</i> 2003;71(1):56-61.
Watanabe 2009	Watanabe H, Saito T, Nishise Y, Sasaki Y, Sato C, Ishii R, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Ito J, Saito K, Shinzawa H, Kawata S. Natural clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A long-term cohort study in an endemic area of HCV infection in Japan. <i>Hepatology.</i> 2009;50:1053A.
Watanabe 2011	Watanabe H, Saito T, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Shinzawa H, Kawata S. A poly-morphism near il28b is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in a population-based, long-term cohort study of chronic HCV carriers. <i>Hepatology.</i> 2011;54:569A.
WHO 2014	Wytyczne WHO. <i>Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection</i> , http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
NICE	http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag514 , data dostępu 26.06.2015
Chlabicz 2008	Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland--relation to source and time of infection. <i>Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology.</i> 2008; 42(2):156–159.
Analiza ekonomiczna	
ERG 2011 - teleprevir	Baxter L, Harris P, Hartwell D et al. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, December 2011
ERG 2014 - sofosbuvir	Copley V, Frampton G, Pickett K, et al. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C, April 2014
ERG 2011 - boceprevir	Mendes D, White K, Cooper K et al. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C, October 2011
George 2009	Sarah L. George. Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-Year Follow-up of 150 Patients. <i>HEPATOLOGY</i> , Vol. 49, No. 3, 2009
Hartwell D 2014	Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L and Loveman E. 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).
Meer 2012	Adriaan J. van der Meer. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. <i>JAMA</i> , December 26, 2012—Vol 308, No. 24
Morgan 2013	Rebecca L. Morgan. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. A Meta-analysis of Observational Studies. <i>Ann Intern Med.</i> 2013;158:329-337.
NG 2011	VIVIAN NG. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. <i>CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY</i> Vol. 9, No. 11, 2011
NICE 2015 - simeprevir	NICE technology appraisal guidance 331. Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. 2015
SERFATY 1998	LAWRENCE SERFATY. Determinants of Outcome of Compensated Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. <i>HEPATOLOGY</i> 1998;27:1435-1440.
SINGAL 2010	AMIT G. SINGAL. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. <i>CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY</i> 2010;8:280–288
SWAIN 2010	MARK G. SWAIN. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin. <i>GASTROENTEROLOGY</i> 2010;139:1593–1601

14. Załączniki

Załącznik 1. ██████████: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;

Załącznik 2. ██████████: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Aestimo s.c., Kraków 2014;

Załącznik 3. [redacted]: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015.

Załącznik 4. [redacted]: Olysio (symeprewir) w skojarzeniu z sofosbuwirem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C Analiza kliniczna, wersja 1.1, Aestimo s.c., Kraków 2015;

Załącznik 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2015.07.06)

Search Query	Results
#3 Search (#1) AND #2	152
#4 Search (#1) AND #2 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2015/12/31	68
#2 Search sofosbuvir[all]	472
#1 Search simeprevir[all]	263

Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.07.06)

Search Query	Results
#1 exp simeprevir/	853
#2 simeprevir.ti,ab,kw.	455
#3 1 or 2	897
#4 exp sofosbuvir/	1276
#5 sofosbuvir.ti,ab,kw.	846
#6 4 or 5	1383
#7 3 and 6	570
#8 limit 7 to yr="2015"	168

Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.07.06)

Search Query	Results
#1 simeprevir	57
#2 sofosbuvir	114
#5 #1 and #2	15

Załącznik 6. Skuteczność kliniczna leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w przebiegu przewlekłego WZW typu C.

Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości

Pacjenci nieleczeni

Tabela 63. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla porównania schematu 3D±RBV vs T12PR24-48 – badanie MALACHITE I

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D ± RBV	T12PR24-48			
SVR12								
MALACHITE I	■	■	■	■	■	■	■	■

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D ± RBV	T12PR24-48			
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 2. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV bez marskości dla schematu 3D±RBV – badania SAPPHIRE I, PEARL III, PEARL IV

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
SAPPHIRE I	Brak	3D+RBV	455/473 (96,2% [94,5; 97,9])	307/322 (95,3% [93,0; 97,6])	148/151 (98% [95,8; 100,0])
PEARL III	Brak	3D+RBV	–	–	209/210 (99,5% [98,6; 100,0])
	Brak	3D	–	–	207/209 (99% [97,7; 100])
	3D+RBV vs 3D		–	–	RR = 1,00 [0,99; 1,02] RD = 0,00 [-0,01; 0,02]
PEARL IV	Brak	3D+RBV	–	97/100 (97% [93,7; 100,0])	–
	Brak	3D	–	185/205 (90,2% [86,2; 94,3])	–
	3D+RBV vs 3D		–	RR = 1,07 [1,02; 1,14] NNT = 15 [9; 67]	–

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Tabela 3. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, dla porównania schematu 3D+RBV vs T12PR24-48 – badanie MALACHITE II

Badanie	GT	Marskość	Schemat	n/N (% [95%CI])		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
				3D+RBV	T12PR24-48			
SVR12								
MALACHITE II	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 4. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości, dla porównania schematu 3D+RBV vs T12PR24-48 – badania SAPPHIRE II, PEARL II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
SAPPHIRE II	Brak	3D+RBV	286/297 (96,3% [94,2; 98,4])	166/173 (96% [93,0; 98,9])	120/124 (96,8% [93,7; 99,9])
PEARL II	Brak	3D+RBV	–	–	85/88 (96,6% [92,8; 100,0])
	Brak	3D	–	–	91/91 (100% [95,9; 100,0])
	3D+RBV vs 3D		–	–	RR = 0,97 [0,92; 1,01] RD = -0,03 [-0,08; 0,01]

Pacjenci z genotypem 1 HCV z marskością

Pacjenci nieleczeni

Tabela 5. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 1 HCV z marskością – badanie TURQUOISE II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])
---------	----------	-------	-----------------

			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	81/86 (94,2% [89,2; 99,1])	59/64 (92,2%)	22/22 (100%)
	100%	3D+RBV(24)	70/74 (94,6% [89,4; 99,7])	52/56 (92,9%)	18/18 (100%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 1,00 [0,92; 1,07] RD = -0,00 [-0,08; 0,07]	ND	ND

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV z marskością – badanie TURQUOISE II

Badanie	Marskość	Ramię	n/N (% [95%CI])		
			GT1	GT1a	GT1b
SVR12					
TURQUOISE II	100%	3D+RBV	110/122 (90,2% [84,9; 95,4])	65/76 (85,5%)	45/46 (97,8%)
	100%	3D+RBV(24)	95/98 (96,9% [93,5; 100,0])	62/65 (95,4%)	33/33 (100%)
	3D+RBV vs 3D+RBV(24)		RR = 0,93 [0,87; 0,996] NNH = 10 [6; 23]	RR = 0,90 [0,81; 0,998] NNH = 10 [5; 224]	RR = 0,98 [0,92; 1,05] RD = -0,02 [-0,09; 0,04]

Pacjenci z genotypem 4 HCV bez marskości

Pacjenci nieleczeni

Tabela 7. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów nieleczonych z genotypem 4 HCV – badanie PEARL I

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)		2D+RBV vs 2D	
			2D+RBV	2D	RR [95%CI]	RD [95%CI]
SVR12						
PEARL I	4	Brak	████████	████████	████████	████████

Pacjenci po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Tabela 8. Odpowiedź wirusologiczna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 4 HCV – badanie PEARL I

Badanie	GT	Marskość	n/N (%)
			2D+RBV
SVR12			
PEARL I	4	Brak	████████

Załącznik 7. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla leków Viekirax i Exvier

Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości po niepowodzeniu terapii dwulekowej (3D+RBV vs placebo)

Tabela 1. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs placebo w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie SAPPHERE II

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p
AE ogółem	SAPPHERE II	271/297 (91,2%)	80/97 (82,5%)	1,11 [1,00; 1,22]	NNH = 11 [5; 181]	0,023
SAE ogółem	SAPPHERE II	6/297 (2,0%)	1/97 (1,0%)	1,96 [0,24; 16,08]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	SAPPHERE II	3/297 (1,0%)	0/97 (0,0%)	2,30 [0,12; 44,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	NS

Pacjenci z genotypem 1 HCV bez marskości po niepowodzeniu terapii dwulekowej (3D±RBV vs TVR+PR)

Schemat 3D+RBV

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania schematu 3D+RBV vs TVR+PR w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV bez marskości – badanie MALACHITE II.

Punkt końcowy	Badanie	3D+RBV	TVR+PR	3D+RBV vs TVR+PR		
		[n/N (%)]	[n/N (%)]	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
AE ogółem						
AE związane z leczeniem						
SAE ogółem						
SAE związane z leczeniem						
Zgony						

Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Tabela 3. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w schematach 3D±RBV oraz 2D+RBV w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii dwulekowej.

Punkt końcowy	Badanie	OI	GT	Marskość	[n/N (%)]		3D+RBV vs 3D		2D+RBV
					3D+RBV	3D	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	72/91 (79,1%)	74/95 (77,9%)	1,02 [0,87; 1,18]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	43/49 (87,8%)
SAE ogółem	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	2/95 (2,1%)	1,04 [0,15; 7,26]	RD = 0,00 [-0,04; 0,04]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	PEARL II	12	1b	Brak	2/91 (2,2%)	0/95 (0,0%)	5,22 [0,25; 107,22]	RD = 0,02 [-0,01; 0,06]	–
	PEARL I	12	4	Brak	–	–	–	–	0/49 (0,0%)

Pacjenci z genotypem 1 HCV lub 4HCV bez lub z marskością nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej

Tabela 4. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV stosowanego przez 12 lub 24 tyg. w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, z marskością – badanie TURQUOISE II.

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV [n/N (%)]	3D+RBV (24) [n/N (%)]	3D+RBV vs 3D+RBV (24)	
						RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	191/208 (91,8%)	156/172 (90,7%)	1,01 [0,95; 1,08]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
SAE ogółem	TURQUOISE II	1	100%	13/208 (6,3%)	8/172 (4,7%)	1,34 [0,57; 3,17]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	TURQUOISE II	1	100%	4/208 (1,9%)	4/172 (2,3%)	0,83 [0,21; 3,26]	RD = -0,004 [-0,03; 0,03]

Tabela 5. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla schematu 3D+RBV w populacji pacjentów nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej z genotypem 1 HCV, bez marskości – badanie Lalezari 2014).

Punkt końcowy	Badanie	GT	Marskość	3D+RBV (12 tyg.) [n/N (%)]
AE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	35/38 (92,1%)
SAE ogółem	Lalezari 2014	1	Brak	2/38 (5,3%)
Przerwanie terapii spowodowane wystąpieniem AE	Lalezari 2014	1	Brak	1/38 (2,6%)