

Rekomendacja nr 64/2015

z dnia 3 sierpnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio symeprewir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, Kod EAN: 5909991142360 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Olysio symeprewir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, Kod EAN: 5909991142360 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2) stosowanego w połączeniu z sofosbuwirem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio.

Przedstawione w analizach wnioskodawcy dowody na skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii medycznej wskazują na jej wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 i 24 tyg. tygodniach od zakończenia terapii.

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

Przedstawione wyniki oceny klinicznej obarczone są niepewnością oszacowań, ze względu na brak uwzględnienia w analizach całości wnioskowanej populacji (brak pacjentów z genotypem 4 wirusa) oraz ze względu na brak porównania terapii z aktywnym komparatorem. Ze względu na zrównanie efektu klinicznego w zakażeniu niezależnie od genotypu wirusa, modelowanie znacznie wykraczające poza horyzont czasowy badania klinicznego, brak propozycji cenowej dla sofosbuwiru wnioskowanie o opłacalności terapii w założonym horyzoncie czasowym jest obarczone niepewnością.

Skojarzenie terapii symeprewirem z sofosbuwirem, który w aktualnych warunkach nie jest lekiem refundowanym stanowi zasadnicze ograniczenie wnioskowanej technologii. Ponadto, zastrzeżenie budzi fakt, że w analizach wnioskodawcy wskazano, że sofosbuwir będzie dostępny dla pacjentów w ramach zaproponowanego programu lekowego, a nie wskazano sposobu zapewnienia dostępności leku dla pacjentów we wnioskowanym programie. Wobec powyższego nie znajduje się podstaw za finansowaniem przedmiotowej terapii ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Olysio symeprewir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsulek, Kod EAN: 5909991142360

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10 B18.2).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

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

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

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

Na rokowanie WZW typu C oprócz genotypu wirusa, poziomu wirēmii, polimorfizmu genu dla IL28B, ma wpływ współwystępowanie innych chorób, szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja wirusem HIV i HBV, która zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, zmniejsza odpowiedź na leczenie i doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby.

Szacowana wielkość populacji

Szacunki dla Polski wskazują, że około 750 – 770 tysięcy osób jest zakażonych wirusem HCV. Do potwierdzenia aktywnej infekcji konieczne jest wykazanie obecności materiału genetycznego wirusa. Odsetek osób w populacji Polski, u których występują zarówno przeciwciała, jak i materiał genetyczny wirusa, wynosi około 0,6%, co pozwala oszacować liczbę zakażonych na około 231 tys. osób.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) refundacją od 1 lipca 2015 r. objęte są terapie skojarzone:

- ombitaswir + parytaprewir + rytonawir +/- dazabuwir +/- rybawiryna,
- dezabuwir+ ombitaswir + parytaprewir + rytonawir + rybawiryna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Symeprewir (SMV) jest lekiem antywirusowym (DAA, ang. *direct-acting antiviral agents*, specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa) i hamuje aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz dla genotypów 1a i 1b.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego symeprewir jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów tylko w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (peginterferon alfa + rybawiryna przez 24 lub 48 tyg. lub sofosbuwir (+/- rybawiryna)). Produktu Olisio nie wolno podawać w monoterapii.

Wnioskowany program „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)” wskazuje dodanie do programu populację dla terapii symeprewirem stosowanym w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 albo 4, niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu i wymagają pilnego leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Analizę skuteczności symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej. W badaniu oceniano skuteczność stosowania symeprewiru z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny w 2 kohortach chorych: z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN oraz rybawiryną i ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 wg METAVIR oraz u chorych nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peg-IFN i rybawiryną i ze stopniem zwłóknienia wątroby F3-F4 wg METAVIR. W badaniu wzięło udział 167 pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, zaś okres obserwacji wynosił 48 tygodni. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były:

- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu od zakończenia leczenia (SVR12, z ang. *Sustained Virologic Response*), zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml na końcu okresu leczenia i nie-wykrywalnego lub wykrywalnego RNA HCV < 25 IU/ml 12 tygodni po zaplanowanym zakończeniu leczenia;
- uzyskanie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR, z ang. *Rapid Virologic Respons*), zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV 4 tygodniu leczenia;
- trwała odpowiedź wirusologiczna 4 i 24 tygodnie po zaplanowanym zakończeniu leczenia (SVR4, SVR24);
- niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia (on-treatment failure);
- nawrót wirerii (viral relapse).

Badanie wskazało, że:

- trwała odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR12) wystąpiła u 92% populacji włączonej do badania, w tym u 90% chorych w kohorcie 1 (72/80) oraz u 94% w kohorcie 2 (82/87);
- częstość występowania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR) odnotowano u 76% chorych w kohorcie 1 (61/80) oraz u 86% chorych w kohorcie 2 (75/87);
- nawrót wirerii odnotowano u 6 (3,6%) chorych;
- niepowodzenie terapii z przyczyn niewirusologicznych (brak danych odnośnie stężenia RNA HCV w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie planowanego zakończenia leczenia, wycofanie zgody, agresywne zachowania, działania niepożądane, wykrywalne stężenie RNA HCV w momencie planowanego zakończenia terapii) odnotowano u 9 (5,4%) pacjentów.

U żadnego z leczonych pacjentów nie odnotowano przełomu wirusologicznego oraz niepowodzenia wirusologicznego.

W przedstawionej dodatkowej analizie dotyczącej samoistnej eliminacji wirusa otrzymano wynik wskazujący, że częstość eliminacji mieściła się w zakresie 0,5-2,4%/rok/osobę. Jednocześnie wskazano, że prawdopodobieństwo uzyskania eradykacji było wyższe u pacjentów młodszych, niepalących, bez otyłości, z niskimi wynikami testu zmętnieniowego z siarczanem cynku, niską aktywnością ALT i AST, niskim mianem przeciwciał anti-HCV oraz u pacjentów u których nie przeprowadzono przetoczenia krwi bądź zabiegu chirurgicznego.

W ramach przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania odnaleziono badanie Gutierrez 2015, którego celem była ocena skuteczności terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryiny, u chorych z zakażeniem HCV-1. Jest to badanie retrospektywne, jednoramienne, do którego włączono 61 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli co najmniej 3 miesiące po transplantacji wątroby, w momencie rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej. W badaniu oceniano trwałą odpowiedź wirusologiczną 12 tygodni po zaplanowanym leczeniu (SVR12) i szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR).

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 włóknienie (F3-F4 METAVIR) wiązało się ze zmniejszeniem skuteczności przeciwwirusowej u pacjentów z genotypem 1a [SVR12 = 67% (95%CI: 39% -86%); p= 0,01].

Bezpieczeństwo

Ogółem zdarzenia niepożądane odnotowano u 87% pacjentów, z czego w większości (88%) były to zdarzenia o 1 i 2 stopniu nasilenia. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 68% chorych. Natomiast poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 pacjentów.

W badaniu przedstawiono również zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu, które najczęściej występowały w postaci wysypki (29%), niedokrwistości (24%) oraz świądu (19%).

W badaniach laboratoryjnych jako zdarzenia niepożądane odnotowano hiperglikemię (62% pacjentów), zwiększenie stężenia bilirubiny (45%) oraz wzrost aktywności amylazy w trzustce (46%).

W badaniu Gutierrez 2015 nie odnotowano poważnych działań niepożądanych w trakcie leczenia. Ogółem działania niepożądane zanotowano u 34% pacjentów, z czego największy odsetek stanowiły zmęczenie i ból głowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olysiso, do zdarzeń niepożądanych, które występują podczas terapii symeprewirem należą duszność, nudności, wysypka oraz świąd (bardzo często: $\geq 1/10$) oraz zaparcia, zwiększone stężenie bilirubiny i nadwrażliwość na światło (często: ≥ 100 do $< 1/10$).

FDA podkreśla konieczność ograniczenia ekspozycji na światło oraz stosowania środków przeciwsłonecznych podczas terapii symeprewirem. W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości na światło, jak i ciężkiej postaci wysypki, zaleca się rozważenie przerwania terapii. Odnośnie kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz partnerów takich kobiet, zaleca się stosowanie co najmniej dwóch środków antykoncepcyjnych oraz wykonywanie testów ciążyowych raz w miesiącu.

EMA wskazała, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z wnioskowaną technologią medyczną, które mogą wystąpić u co najmniej 5/100 chorych są: nudności, wysypka, świąd, duszności, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i reakcje nadwrażliwości na światło.

W odniesieniu do sofosbuwiru w skojarzeniu z rybawiryną FDA wskazała, że do najczęstszych działań niepożądanych należą: zmęczenie, ból głowy, zaś w leczeniu w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: zmęczenie, ból głowy, nudności, bezsenności i niedokrwistość. Natomiast na stronach internetowych wskazano, że najczęstsze działania niepożądane sofosbuwiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną to znużenie, ból głowy, nudności i bezsenność.

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- do analizy skuteczności włączono tylko 1 randomizowane badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, co uniemożliwia porównanie wnioskowanej technologii medycznej do wskazanego we wniosku komparatora, tj. obserwacji pacjenta i/lub leczenia objawowego oraz innej terapii bezinterferonowej;
- nie przedstawiono badań dla populacji z genotypem 4 wirusa HCV, co jednocześnie uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności terapii dla tej populacji;
- nie przedstawiono badań dla populacji pacjentów ze stopniem włóknienia F0-F2 wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z koinfekcją HIV z genotypem 1 lub 4 nietolerujących bądź niemogących stosować terapii interferonami;
- nie wykazano wpływu wnioskowanej technologii na kliniczne punkty końcowe: włóknienie wątroby, rozwój raka wątrobowo- komórkowego i śmiertelność;
- włączona do badania populacja, ze względu na małą liczebność oraz krótki okres obserwacji może nie mieć rzeczywistego odzwierciedlenia dla całej populacji pacjentów u, których wskazane jest stosowanie terapii bezinterferonowej;
- włączenie do analizy 1 badania randomizowanego oraz abstraktów konferencyjnych może być niewystarczające dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii medycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym (maksymalnie 70 lat), dla populacji chorych z przewlekłym WZW typu C z zastosowaniem techniki analitycznej kosztów-użyteczności. W analizie uwzględniono dyskontowanie.

Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo:

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy dla terapii SMV+SOF±RBV w porównaniu z brakiem leczenia ICUR:

- [redacted] i 92 806 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 97 698 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego

Populacja pacjentów leczonych wcześniej przeciwwirusowo:

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy dla terapii SMV+SOF±RBV w porównaniu z brakiem leczenia ICUR:

- [redacted] i 89 103 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 94 063 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego

Cena progowa wyliczona przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo wynosi:

- [redacted] i 14 748,83 PLN bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 13 718,27 PLN bez RSS z perspektywy płatnika publicznego.

Cena progowa wyliczona przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów leczonych wcześniej przeciwwirusowo wynosi:

- [redacted] i 15 728,61 PLN bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 14 651,48 PLN bez RSS z perspektywy płatnika publicznego.

Uzyskane wyniki mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, a w konsekwencji mogą nie mieć przełożenia na opłacalność terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na:

- możliwą zmianę ceny sofosbuwiru po wprowadzeniu do programu lekowego. Przyjęta w analizie cena jest ceną oficjalną. Nieznany jest ewentualny instrument dzielenia ryzyka, który może się przyczynić do faktycznej zmiany kosztów leku, co może mieć wpływ na oszacowania przedstawione w analizie;
- brak przedstawienia dowodów skuteczności terapii dla populacji z genotypem 4 HCV, przyjęto założenie o takiej samej skuteczności, jak w genotypie 1, co może wpłynąć na wiarygodność oszacowań;
- wyniki uzyskane z krótkotrwałej kilkunastotygodniowej terapii modelowano na dożywni horyzont czasowy;
- ograniczenia modelu, które nie odzwierciedlają realiów z uwagi na nieuwzględnienie możliwości ponownego zakażenia wirusem HCV

Obliczenia własne Agencji:

W związku z rozbieżnościami w analizach wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia własne przyjmując:

- wartości prawdopodobieństwa dla przejść marskość wątroby-odpowiedź SVR-niewyrównana marskość wątroby na poziomie 0,013
- wartość prawdopodobieństwa dla przejść ze stanów marskość wątroby-odpowiedź SVR-rak wątrobowo-komórkowy na poziomie 0,010
- horyzont czasowy 53 lata, tak aby pacjent maksymalnie mógł osiągnąć wiek 100 lat w modelu
- uwzględniono maksymalny odsetek samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA.

Dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo ICUR wynosi:

- [redacted] i 114 682 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 119 441 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego

Dla populacji pacjentów leczonych wcześniej przeciwwirusowo ICUR wynosi:

- [redacted] i 109 964 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta
- [redacted] i 114 813 PLN/QUALY bez RSS z perspektywy płatnika publicznego

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

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

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących wyższość wnioskowanej terapii nad obecnie dostępnymi refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z wejściem od 1 lipca 2015 na wykaz leków refundowanych terapii skojarzonej dezabuwir+ ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, maksymalna cena zbytu leku nie może być wyższa niż wskazana refundowana terapia skojarzona. Ze względu na brak propozycji cenowej dla sofosbuwiru w przedmiotowym wniosku nie było możliwe oszacowanie maksymalnej urzędowej ceny zbytu dla preparatu Olysio.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana w analizie wpływu na budżet liczba rocznych pacjentoterapii przeciwwirusowych wynosi 159, z czego 149 przypada na populację z genotypem 1, a 10 na chorych z genotypem 4 wirusa. Oszacowań dokonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych, dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących przeciwwskazań do stosowania terapii interferonowej.

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariantach bez RSS (z RSS):

W 1. roku finansowania programu lekowego:

- 65 249 651 PLN () w scenariuszu podstawowym,
- 41 078 676 PLN () w scenariuszu minimalnym,
- 85 022 272 PLN () w scenariuszu maksymalnym,

W 2. roku finansowania programu lekowego:

- 131 682 102 PLN () w scenariuszu podstawowym,
- 82 901 997 PLN () w scenariuszu minimalnym,
- 171 585 769 PLN () w scenariuszu maksymalnym

Uzyskane wyniki mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na:

- przyjęcie za podstawę obliczeń pacjentoterapii szacowanych na podstawie danych z raportu SMPT 2012 niesie istotne ryzyko niedoszacowania, ponieważ dane SMPT 2012 są dostępne tylko dla 3 ośrodków w Polsce realizujących program leczenia przewlekłego WZW typu C
- możliwą zmianę ceny sofosbuwiru po wprowadzeniu do programu lekowego. Przyjęta w analizie cena jest ceną oficjalną. Nieznany jest ewentualny instrument dzielenia ryzyka, który może się przyczynić do faktycznej zmiany kosztów leku, co może mieć wpływ na oszacowania przedstawione w analizie
- oszacowanie liczby pacjentów, z przeciwwskazaniami do stosowania terapii interferonowej na podstawie danych NFZ dotyczących rocznego zużycia pegylowanego interferonu, może nie odzwierciedlać w pełni liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W treści projektu programu lekowego wskazać należy na kilka zapisów:

- rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV (PGE-HCV) i European Association for the Study of the Liver (EASL) wskazują na brak zasadności w preferowaniu metody inwazyjnej: biopsji wątroby, przy dostępności metod nieinwazyjnych, w procesie kwalifikacji do leczenia. Przy wyborze metody diagnostycznej warto rozważyć wskazania kliniczne stan zdrowia pacjenta oraz potencjalne koszty związane z zastosowaniem określonej metody diagnostycznej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił propozycję odnośnie analizy racjonalizacyjnej zakładając możliwość obniżenia limitu finansowania w związku z wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych produktów leczniczych leczniczego Herceptin (trastuzumab) i rytuksymab (Mabthera).

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu wynosi: 65 2014 965 PLN/rok w związku z refundacją odpowiedników trastuzumabu oraz 52 275 433 PLN/rok w związku z refundacją odpowiedników dla rytuksymabu. Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji produktu Olysio, o [] PLN (Rok 1) i [] PLN (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich opublikowanych w latach 2014–2015, które podkreślają, że leczeniem powinny być objęte wszystkie osoby zakażone wirusem HCV. W wytycznych wskazuje się, że punkt końcowy SVR jest bardzo dobrym prognostykiem całkowitego wyleczenia z WZW typu C i może być uznawany, jako wskaźnik powodzenia terapii.

Wytyczne kanadyjskie CASL i amerykańskie DVA z 2015r. wskazują jako rekomendowane terapie przewlekłego WZW C u osób z genotypem 1 m.in. schematy zawierające symeprewir i sofosbuwir. 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 alternatywę 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.

Również wytyczne amerykańskie AASLD/IDSA zalecają stosowanie wnioskowanej technologii medycznej u osób z genotypem 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu terapii dwulekowej, a także u osób z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów. W odniesieniu do pacjentów z genotypem 4 terapia ta może być stosowana tylko u pacjentów wcześniej nieleczonych.

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.

W większości rekomendacji zaznacza się, że sofosbuwir oraz symeprewir są lekami nowymi, których stosowanie wiąże się z krótszym czasem trwania terapii oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych.

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono bezpośrednio rekomendacji refundacyjnych 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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olysio (symeprewir) jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W większości krajów finansowanie leku Olysio jest ograniczone na podstawie oddzielnych przepisów dotyczących chorób zakaźnych i do refundacji indywidualnej. Jedynie w Niemczech i Irlandii nie występują ograniczenia refundacji. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita, ze względu na fakt, iż na odnośnych rynkach nie występuje wnioskowana prezentacja leku. Brak danych wskazujących czy warunki objęcia refundacją w innych krajach dotyczą tylko produktu Olysio (symeprewir) czy produkty Olysio (symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.05.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.146.2015.4.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olysio symeprewir, kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, Kod EAN: 5909991142360 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr /2015 z 2015 roku 107/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Olysio (simeprevir), EAN: 5909991142360, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Olysio (simeprevir), EAN: 5909991142360, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-25/2015 ” Wniosek o objęcie refundacją leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, Warszawa lipiec 2015
3. Anatol Panasiuk, Robert Flisiak, Iwona Mozer-Lisewska et al., DISTRIBUTION OF HCV GENOTYPES IN POLAND, Przegląd epidemiologiczny 2013, 67(1): 11-16