



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Zepatier (grazoprewir + elbaswir)
we wskazaniu:

leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem
(ICD-10 B 18.2)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.4.2017

Data ukończenia: 24 lutego 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASA	asunaprewir
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BOC	boceprewir
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAA	lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu (ang. direct acting antiviral agent)
DCV	daklataswir
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DVA	Wydział ds. Weteranów (Department of Veterans Affairs)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (European Association for the Study of the Liver)
EBR	elbaswir
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (ang. hepatitis A virus)

HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus)
HCV RNA	materiał genetyczny (RNA) wirusa (ang. hepatitis C viral RNA)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDSA	Amerkańskie Stowarzyszenie ds. Chorób zakaźnych (Infectious Diseases Society of America)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDV	ledipaswir
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
LDV	Ledipaswir
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OMB	ombitaswir
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAR	paritaprewir
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PegIFNα	pegylowany interferon α
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
pWZW-C	przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RIT	ritonawir
RNA	kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMV	simeprawir
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. sustained virological response)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEL	telaprewir
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VLP	welpataswir
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW-A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW-B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW-C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	58
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.1.1.	Genotyp GT1a	67
5.2.1.2.	Genotyp GT1b	67
5.2.1.3.	Genotyp GT4	68
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	73
5.4.	Komentarz Agencji	73
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	87
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	87
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	87
12.	Kluczowe informacje i wnioski	88
13.	Źródła.....	92
14.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.02.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.491.2016.3.JT

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum), 100 + 50mg, tabletki powlekane, 28 sztuk, kod EAN: 5901549325102
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum), 100 + 50mg, tabletki powlekane, 28 sztuk, kod EAN: 5901549325102:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.02.2017, znak PLA.4600.491.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 03.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum), 100 + 50mg, tabletki powlekane, 28 sztuk, kod EAN: 5901549325102

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym podmiot odpowiedzialny i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 08.02.2017, znak OT.4351.4.2017.TG.3. Podmiot odpowiedzialny przedłożył stosowne uzupełnienia pismem w dniu 15.02.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██: Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.00, Kraków 2016;
- ██ Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza kliniczna, wersja 1.00, Kraków 2016;
- ██ Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- ██ Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2016;
- ██ Uzupełnienie analiz. Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C - zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Agencji z dnia 08.02.2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zepatier (Grazoprevirum + E basvirum), 100 + 50 mg, tabletki powlekane, 28 sztuk, kod EAN: 5901549325102.
Kod ATC	J05AX68
Substancja czynna	Elbaswir i grazoprewir
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i e baswirem (ICD-10 B 18.2)
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę Zalecane leczenie w zależności od genotypu HCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ produkt leczniczy Zepatier należy stosować przez 12 tygodni, ○ w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć stosowanie Zepatier przez 16 tygodni z rybawiryną* u pacjentów, u których początkowo miano RNA HCV wynosi > 800 000j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru. • 1b: <ul style="list-style-type: none"> ○ Produkt leczniczy Zepatier należy stosować przez 12 tygodni • 4: <ul style="list-style-type: none"> ○ Produkt leczniczy Zepatier należy stosować przez 12 tygodni ○ W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć stosowanie Zepatier przez 16 tygodni z rybawiryną* u pacjentów, u których początkowo miano RNA HCV wynosi >800 000 j.m./ml <p><small>*W badaniach klinicznych dawka rybawiryny była ustalana na podstawie masy ciała (<66kg=800mg na dobę, 66-80kg=1000mg na dobę, 81-105kg=1200mg na dobę, >105kg=1400mg na dobę), podawana w dwóch dawkach podzielonych podczas posiłku.</small></p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Lek łączy w sobie dwa bezpośrednio działające przeciwirusowe leki o różnych mechanizmach działania, których profile oporności nie nakładają się na siebie, co umożliwia wpływ na HCV w wielu różnych stadiach cyklu życia wirusa.</p> <p>Elbaswir jest inhibitorem białka NS5A HCV niezbędnego do replikacji wirusowego RNA i utworzenia wirionu. Grazoprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV koniecznej do proteolitycznego rozszczepienia kodowanej przez HCV poliproteiny (do dojrzałych form białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A oraz NS5B), niezbędnej do replikacji wirusa. W teście biochemicznym grazoprewir hamował proteolityczną aktywność rekombinowanych enzymów proteaz NS4/4A genotypów 1a, 1b, 3, i 4a HCV, przy wartościach IC₅₀ mieszczących się w zakresie od 4 do 690pM.</p>

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Zepatier

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.07.2016, Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych.

Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, Zepatier

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Zepatier nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	██████████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nie dotyczy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████████

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2)
---	---

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; • stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określonego z wykorzystaniem biopsji 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; • potwierdzona obecność zakażenia genotypem: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewir + elbaswir (i ewentualnie rybawiryną) <p>Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1a, 1c.</p> <p><u>Przeciwwskazania do stosowania interferonu</u> definiowane są jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewyrównana marskość wątroby; • zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej; • stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu; • pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby; • ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną; • zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną; • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym; • choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH; • niedokrwistość; • małopłytkowość < 90 000 / μL; • bezwzględna liczba neutrofilów <1500 / μL. <p><u>Nietolerancja interferonu</u> definiowana jest jako wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • schorzenie autoimmunologiczne; • zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej; • obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%; • depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze; • nieprawidłowe wartości TSH; • stężenie hemoglobiny <8.5 mg%; • małopłytkowość <50 000 / μL; • bezwzględna liczba neutrofilów <500/μL, <p>Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanego wskazanie, w tym jego treść jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Wskazanie z wniosku nie zostało zmienione (rozszerzone) przez zapisy programu lekowego.

Lek będzie dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskodawca wskazuje na potrzebę utworzenia nowej grupy limitowej na wzór poprzednich leków tworzących inne programy lekowe.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

[Halota 2015] [Szczekliak 2014]

Klasyfikacja

Ocena zaawansowania zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby oraz stopnia nasilenia zapalenia wątroby, jest istotna zarówno na etapie rozpoznania jak i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Opracowano kilka skal służących do oceny morfologicznej tkanki wątrobowej, m.in. skalę Metavir, Scheuer'a oraz Knodell'a. W poniższych tabelach przedstawiono opis skal Metavir oraz Scheuer'a.

Tabela 5. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a

	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 przeszłowa	marskość

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

Tabela 6. 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

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

Epidemiologia

Zgodnie w wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia.

[Halota 2015]

Przyjmuje się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekłe, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego.

[Halota 2015]

Porównując sekwencję nukleotydów genomu HCV wykazano znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi genotypami sięgające 30-35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1- występuje on u 85,6% zakażonych. Wirus HCV o genotypie 3 występuje u 8,4% zakażonych, o genotypie 4 u 4,7% zakażonych, a o genotypie 6 u 0,1% zakażonych. W badanym okresie nie zidentyfikowano ani jednej osoby zakażonej HCV o genotypie 2 i 5.

[Panasiuk 2013]

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. Współwystępowanie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70%. 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.

[Inglot 2007]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Istotne jest zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a zwłaszcza włóknienia wątroby.

[Szczeklin 2014] [Halota 2015]

Ważne jest wdrożenie leczenia na wczesnych etapach choroby gdyż zwiększa to efektywność terapii. Jednak w przypadku trudności w dostępie do leków, w pierwszej kolejności powinno się leczyć chorych:

- z włóknieniem wątroby ($F \geq 3$),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu,
- hemodializowanych, zwłaszcza oczekujących na przeszczepienie nerki,
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV (błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, liszaj płaski, porfiria skórna, chłoniaki B-NHL i inne),
- z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV,
- współzakażonych HBV.

[Halota 2015]

Postępowania ogólne polegają 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 ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) należy wdrożyć program redukcji masy ciała.

[Szczeklik 2014]

W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii:

- PegIFN α (pegylowany interferon α) + RBV (rybawiryna)
- PegIFN α + RBV + DAA (lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu; ang. direct acting antiviral agent)
- DAA + RBV
- DAA + DAA +/-DAA +/- RBV

Tabela 7. Podział leków stosowanych w leczeniu WZW-C

Grupy leków	Klasy	Leki
DAA	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir

Grupy leków	Klasy	Leki
		Boceprewir Parytaprewir Symeprewir Telaprewir Grazoprewir *
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir Sofosbuwir
	Inhibitory NS5A	Daklataswir Ledipaswir Ombitaswir Elbaswir *
Interferony	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	PegIFN α 2a PegIFN α 2b
Inne	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	Rybawiryna

Źródło: Halota 2015; *oznaczone substancje nieobecne w materiale źródłowym.

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne w WZW-C jest genotyp HCV oraz zaawansowanie włóknienia wątrobowego.

[Halota 2015]

Kryterium skuteczności leczenia jest nieobecność RNA HCV w surowicy po 12 i 24 tyg. od zakończenia leczenia (oceniana czułym testem z progiem wykrywalności <15IU/ml).

[Szczekliak 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 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 miększu 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 (ang. sustained virological response; trwała odpowiedź wirusologiczna) ma wpływ zdolność organizmu pacjenta do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. 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 SVR zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. 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).

[Szczekliak 2014] [Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zamieszczono informacje uzyskane od NFZ (pismo DGL.036.17.2017 2017.10684.PD) dotyczące liczby osób (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) u których postawiono rozpoznanie WZW-C z podziałem na przebieg ostry i przewlekły. W kolejnych latach liczba tych pacjentów wzrasta.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: B17.1 "Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C" oraz rozpoznanie wg ICD – 10: B18.2 "Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C" (sprawozdane jako główne lub współistniejące) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata)

rok realizacji	Ostre WZW-C	Przewlekłe WZW-C
2012	394	37 789
2013	466	37 854
2014	526	38 556
2015	597	39 630
2016	604	41 378

Dodatkowo, uzyskano dane na temat liczby pacjentów leczonych w programach lekowych (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL). Przedstawione dane wskazują na spadek liczby osób leczonych interferonem na korzyść terapii bezinterferonowych. Dodatkowo, w kolejnych latach zwiększała się całkowita liczba osób leczonych w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C.

Tabela 9. Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: "LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C" w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata).

rok realizacji	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)
2012	5 103	-
2013	7 130	-
2014	7 350	-
2015	6 773	2 641
2016	3 883	9 873

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.easl.eu
- www.pasl.pl
- www.aasld.org
- www.idsociety.org
- www.nice.org.uk
- www.clinicalguideline.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono w 01.02.2017 r. Wykorzystano również wyniki wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Pacjenci z GT1 HCV

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Schematy terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV obejmują: OMB/PAR/RIT + DAS, SOF/LDV, GZR/EBR, DCV/SOFSMV/SOF, VLP/SOF.

Zgodnie z wytycznymi schematy te, w przypadku pacjentów zainfekowanych HCV GT1a, niekiedy mogą wymagać dodatkowego skojarzonego podawania z RBV. Eksperti z PGE HCV u pacjentów zakażonych GT1b dopuszczają także zastosowanie schematu ASA+DCV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA		EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS [+ RBV] ^a	12 tyg.	12 tyg.		8 ^b -12 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV	12 tyg.	12 tyg.		8-12 tyg.	8-12 tyg.	8 tyg.	12 tyg.
GZR/EBR [+ RBV] ^a	12-16 tyg.	12 tyg.	16 tyg. ^a	12-16 tyg.	12-16 tyg.	-	-
ASA + DCV	24 tyg. ^b	-		-	-	-	-
SMV/SOF	-	12 tyg.		x	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
VLP/SOF±RBV	-	12 tyg. ^b		12 tyg.	-	-	-
DCV/SOF	-	12 tyg.		12 tyg.	-	12 tyg.	12 tyg.
pegIFNα/RBV + SOF	-	x		x	-	-	-
pegIFNα/RBV + SMV	-	x		-	-	-	-
pegIFNα/RBV + TEL/BOC	-	x		-	-	-	-

Schemat rekomendowany
schemat rekomendowany alternatywnie
schemat nierekomendowany;

a) Pacjenci z GT1a.
b) Pacjenci z GT1b.

W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV GT1 i marskością wątroby, zaleca się zastosowanie podobnych schematów leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, jednakże należy rozważyć wydłużenie terapii i/lub zastosować leczenie w skojarzeniu z RBV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA		EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS [± RBV] ^a	12-24 tyg.	12 tyg. ^b	24 tyg. ^a	12 ^b -24 ^a tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12-24 tyg.	12 tyg.		12 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12-24 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.		12 tyg.	12 tyg.	-	-
GZR/EBR [± RBV] ^a	12-16 tyg.	12 tyg.	16 tyg. ^a	12-16 tyg.	12-16 tyg.	-	-
SMV/SOF ± RBV	-	24 tyg.		x	-	-	12-24 tyg.
DCV/SOF ± RBV	-	24 tyg.		12-24 tyg.	-	12 tyg.	12-24 tyg.
pegIFNα/RBV + SOF	-	x		-	-	-	-
pegIFNα/RBV + SMV	-	x		-	-	-	-
pegIFNα/RBV + TEL/BOC	-	x		-	-	-	-

Schemat rekomendowany
schemat rekomendowany alternatywnie
schemat nierekomendowany;

- a) Pacjenci z GT1a;
b) Pacjenci z GT1b

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wskazują jako optymalną opcję terapeutyczną zastosowanie następujących schematów: OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV lub SOF/LDV ± RBV lub GZR/EBR ± RBV lub VLP/SOF, SMV/SOF lub DCV/SOF. Podobnie jak w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych PGE HCV u pacjentów zakażonych GT1b po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dopuszcza zastosowanie schematu ASA+DCV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA		EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV	12 tyg.	12 tyg.		12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg.		8–24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
GZR/EBR± RBV	12–16 tyg.	12 tyg.	16 tyg. ^a	12-16 ^a tyg.	12–16 tyg.	-	-
ASA + DCV ^b	24 tyg.	-		-	-	-	-
SMV/SOF	-	12 tyg.		x	-	-	12 tyg.
DCV/SOF	-	12 tyg.		12-24 tyg.	-	12 tyg.	12 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.		12 tyg.	12 tyg.	-	-
pegIFNa/RBV + SOF	-	x		-	-	-	-
pegIFNa/RBV + SMV	-	x		-	-	-	-

Schemat rekomendowany
schemat rekomendowany alternatywnie
schemat nierekomendowany;

- a) Zalecany tylko u pacjentów z GT1a;
b) Zalecany tylko u pacjentów z GT1b.

W przypadku pacjentów z zakażeniem HCV GT1 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i z marskością wątroby zaleca się podobne schematy leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, aczkolwiek należy rozważyć wydłużenie terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE HCV	AASLD/IDSA		EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg. ^a	24 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12–24 tyg.		12-24 tyg.	12 -24 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.
GZR/EBR± RBV	12–16 tyg.	12 tyg.	16 tyg.	12-16 tyg.	12–16 tyg.	-	-
ASA + DCV ^a	24 tyg.	-		-	-	-	-
SOF/VLP±RBV	-	12 tyg.		12 tyg.	12 tyg.	-	-
SMV/SOF	-	24 tyg.		x	-	-	12–24 tyg.
DCV/SOF	-	24 tyg.		12-24 tyg.	-	12 tyg. ^c	12–24 tyg.
pegIFNa/RBV + SOF	-	x		-	-	-	-
pegIFNa/RBV + SMV	-	x		-	-	-	-

Schemat rekomendowany
schemat rekomendowany alternatywnie
schemat nierekomendowany;

- a) Zalecany tylko u pacjentów z GT1b..

Pacjenci z GT4 HCV

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Schematy terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej u dotychczas nieleczonych pacjentów z zakażeniem HCV GT4 obejmują: SOF/LDV ± RBV lub GZR/EBR lub OMB/PAR/RIT ± RBV lub VLP/SOF lub DCV/SOF.

W sytuacji gdy powyższe leczenie nie może być zastosowane, polskie wytyczne (PGE HCV) zalecają rozpatrzenie terapii schematami SOF+pegIFNα+RBV lub SOF+RBV, przy czym są to schematy, które w opinii zagranicznych towarzystw nie powinny być aktualnie wykorzystywane w praktyce klinicznej. Wytyczne EASLD jako jedyne zalecają natomiast zastosowanie terapii skojarzonej SOF/SMV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
OMB/PAR/RIT	12 tyg.	-	-	-	-
SOF/LDV ± RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	-	-
SOF/SMV	-	-	12 tyg.	-	-
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
GZR/EBR	12 tyg.	12 tyg.	12-16 tyg.	12 tyg.	-
DCV/SOF	-	-	12 tyg.	-	12 tyg.
pegIFNα/RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFNα/RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany

schemat rekomendowany alternatywnie

schemat nierekomendowany.

Pacjentom uprzednio nieleczonym z zakażeniem HCV GT4 z marskością wątroby zaleca się zbliżone do populacji pacjentów bez marskości schematy leczenia, z ewentualną modyfikacją w zakresie czasu trwania terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12-24 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF+VEL	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR	12 tyg.	12 tyg.	12-16 tyg.	12 tyg.	-
SMV/SOF ± RBV	-	-	12 tyg.	-	12-24 tyg.
DCV/SOF ± RBV	-	-	12 tyg.	-	12-24 tyg.
pegIFNα/RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFNα/RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany

schemat rekomendowany alternatywnie

schemat nierekomendowany;

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

U chorych z zakażeniem GT4 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zastosowanie następujących schematów: OMB/PAR/RIT + RBV, SOF/LDV ± RBV, GZR/EBR ± RBV, VLP/SOF.

W przypadku niemożności zastosowania powyższych schematów pacjentom po niepowodzeniu leczenia, podobnie jak pacjentom uprzednio nieleczonym, grupa polskich ekspertów zaleca rozważenie terapii schematami SOF + pegIFN α + RBV lub SOF + RBV, jednak należy zauważyć, że są to terapie obecnie niezalecane przez wytyczne zagraniczne. W przypadku nieskuteczności dostępnych schematów leczenia zaleca się oczekiwanie na nowe opcje leczenia przeciwwirusowego. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 -24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12-24 tyg.	12 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR ± RBV	16 tyg.	12 –16 tyg.	12-16 tyg.	16 tyg.	-
SMV/SOF	-	-	12-24 tyg.	-	12 tyg.
DCV/SOF	-	-	12-24 tyg.	-	12 tyg.
pegIFN α /RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFN α /RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany;
schemat rekomendowany alternatywnie;
schemat nierekomendowany;

Pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych HCV GT4 z marskością wątroby zaleca się te same schematy leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, przy czym w niektórych przypadkach należy rozważyć wydłużenie terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg. 24 tyg.	12–24 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR ± RBV	16 tyg.	12 –16 tyg.	12-16 tyg.	16 tyg.	-
SMV/SOF ± RBV	-	-	12–24 tyg.	-	12–24 tyg.
DCV/SOF ± RBV	-	-	12–24 tyg.	-	12–24 tyg.
pegIFN α /RBV + SOF	12 tyg.-	x	-	-	-
pegIFN α /RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany
schemat rekomendowany alternatywnie;
schemat nierekomendowany;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, jednak decyzją Prezesa Agencji nie została dopuszczona do oceny.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego w Polsce są:

Program „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”: Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum, Dasabuvirum, Daklatasvirum, Ledipasvirum + Sofosbuvirum, Sofosbuvirum

Program „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”: INTERFERONUM ALFA, PEGINTERFERONUM ALFA-2A, PEGINTERFERONUM ALFA-2B, RIBAVIRINUM, BOCEPREVIRUM, TELAPREVIRUM, SYMEPREVIRUM.

Poziom odpłatności dla wszystkich leków to „bezpłatny”, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpow. kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program lekowy
Boceprevirum							
Victrelis, kaps. twarde, 200 mg	336 kaps.	5909990896325	1113.1, inhibitory proteazy - boceprewir	11156,52	11714,35	11714,35	B.2.
Peginterferonum alfa-2b							
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	311,85	311,85	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219		712,8	748,44	748,44	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318		475,2	498,96	498,96	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417		891	935,55	935,55	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516		594	623,7	623,7	B.2.
Ribavirinum							
Copegus, tabl. powl., 400 mg	56 tabl. powl.	5909990043798	1075.0, Ribavirinum	1261,98	1325,08	1324,9	B.2.
Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223		1893,02	1987,67	1987,34	B.2.
Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	5909990999828		1577,26	1656,12	1656,12	B.2.
Symeprevirum							
Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	1132.0, inhibitory proteazy - symeprewir	9838,8	10330,74	10330,74	B.2.
Telaprevirum							
Incivo, tabl. powl., 375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	1113.2, inhibitory proteazy - telaprewir	9838,8	10330,74	10330,74	B.2.
Interferonum alfa-2a							

Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	44,6	46,83	46,83	B.2.; B.1.
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465316		89,21	93,67	93,67	B.2.; B.1.
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465415		133,81	140,5	140,5	B.2.; B.1.
Interferonum alfa-2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	B.2.; B.1.
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66	B.2.; B.1.
Peginterferonum alfa-2a							
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	5902768001013	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	348,32	365,74	365,74	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192		664,99	698,24	698,24	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260		810	850,5	850,5	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984718		664,99	698,24	698,24	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984817		810	850,5	850,5	B.2.; B.1.
Daklatasvirum							
Daklinza, tabl. powl., 60 mg	28 tabl. powl.	5909991184971	1135.2, Lek przeciwwirusowe - daklataswir	45288,72	47553,16	47553,16	B.71.
Dasabuvirum							
Exviera, tabl. powl., 250 mg	56 tabl.	8054083006499	1135.1, Lek przeciwwirusowe - dazabuwir	4672,1	4905,71	4905,71	B.71.
Ledipasvirum + Sofosbuvirum							
Harvoni, tabl. powl., 90+400 mg	28 szt.	5391507141217	1135.3, Lek przeciwwirusowe - ledipaswir, sofosbuwir	70200	73710	73710	B.71.
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum							
Viekirax, tabl. powl., 12,5+75+50 mg	56 tabl.	8054083006888	1135.0, Lek przeciwwirusowe - ombitaswir, parytaprewir, rytonawir	53729,17	56415,63	56415,63	B.71.
Sofosbuvirum							
Sovaldi, tabl. powl., 400 mg	28 szt.	5391507140975	1135.4, Lek przeciwwirusowe - sofosbuwir	62640	65772	65772	B.71.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Produkt lekowy Viekirax podawany raz dziennie w dawce 25 mg ombitaswiru, 150 mg parytaprewiru oraz 100 mg rytonawiru w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT4 HCV, • w skojarzeniu z DAS przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT1b HCV, • w skojarzeniu z DAS i RBV przez: <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby, ○ 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby. 	<p>„Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, aktualny status refundacyjny oraz dane rynkowe wskazujące na rozpowszechnienie poszczególnych opcji w Polsce uznano, iż terapia złożona z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z DAS (GT1 HCV), DAS i RBV (GT1 HCV) lub RBV (GT4 HCV) przez okres od 12 do 24 tygodni stanowi najodpowiedniejszy komparator dla leku Zepatier. Dodatkowo, za wyborem leku Viekirax jako komparatora w ramach analiz HTA, przemawia jego bardzo wysoka skuteczność kliniczna potwierdzona zarówno w badaniach eksperymentalnych na dużych próbach pacjentów, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej, w których wykazano, iż terapia ta pozwala na uzyskanie SVR niemal u wszystkich pacjentów z GT1 oraz GT4 HCV. Mając na uwadze powyższe argumenty należy stwierdzić, iż komparatorem dla produktu Zepatier w ramach analiz HTA będzie OMB/PAR/RIT stosowany w schematach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV.”</p>	<p>Brak uwag.</p>

Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną, wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię (całkowicie lub częściowo).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		Uwagi oceniającego
	Pyt. kliniczne 1	Pyt. kliniczne 2	Pyt. kliniczne 1	Pyt. kliniczne 2	
Populacja	dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4, z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorzy z marskością wątroby		Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których populację badaną stanowili: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów, pacjenci z koinfekcją HBV, pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV, wyłącznie pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub HCC, narkomani, bezdumni. 		Brak uzasadnienia dla wykluczenia z populacji: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci oczekujący na przeszczep lub po przeszczepach narządów, pacjenci z koinfekcją HBV, bezdumni. <p>Program lekowy nie przewiduje takich kryteriów wykluczenia.</p>
Interwencja	Terapia skojarzona z wykorzystaniem grazoprewiru w dawce 100 mg i elbaswiru w dawce 50 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki, raz na dobę przez 12 lub 16 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.	Terapia złożona obejmująca ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir w dziennej dawce 25 mg/150 mg/100 mg w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT4 HCV, w skojarzeniu z DAS przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT1b HCV, w skojarzeniu z DAS i RBV przez: <ul style="list-style-type: none"> 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby, 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby. 	Nie zdefiniowano		Prawidłowo dobrana, zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Dowolna terapia przeciw pWZW-C		Nie zdefiniowano		Prawidłowo dobrane. Docelowym komparatorem jest Viekirax. Uwzględnienie dowolnej terapii przeciw pWZW-C umożliwi odnalezienie badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		Uwagi oceniającego
	Pyt. kliniczne 1	Pyt. kliniczne 2	Pyt. kliniczne 1	Pyt. kliniczne 2	
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12/24), ○ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), ○ przełom wirusologiczny, ○ nawrót choroby, ○ reinfekcja ○ wirusologiczne niepowodzenie terapii • jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ogółem, • ciężkie działania niepożądane, • działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania, • działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia. 	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) <p>Porównanie skuteczności klinicznej GZR/EBR względem technologii opcjonalnej przeprowadzono w oparciu o odsetek pacjentów uzyskujących SVR12, który jest rekomendowanym punktem końcowym do oceny efektywności terapii przeciw pWZW-C, zarówno w ramach badań klinicznych, jak i w praktyce klinicznej.</p> <p>Uzyskanie SVR12 wskazuje na eliminację wirusa z organizmu, a nawroty po wcześniej uzyskanym SVR12 obserwuje się bardzo rzadko. Ponadto SVR12 jest surogatem klinicznie istotnych punktów końcowych, dlatego uznano iż stanowi najodpowiedniejszy punkt końcowy do porównawczej oceny skuteczności klinicznej technologii stosowanych w leczeniu pWZW-C.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ogółem, • ciężkie działania niepożądane, • działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania, • działania niepożądane stopnia 3. lub 4. • wybrane działania niepożądane, w tym: zgon, ból głowy, nudności, zmęczenie, świąd, wymioty. 	Nie zdefiniowano		<p>Prawidłowo dobrane, wśród nich istotne klinicznie.</p> <p>Co prawda SVR nie odzwierciedla w sposób bezpośredni poprawy stanu klinicznego pacjenta, jednak ocena prawdopodobieństwa wystąpienia SVR zalecana jest przez organizacje regulatorowe w celu określania skuteczności terapii przeciw pWZW-C, (patrz komentarz pod tabelą)</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • badania nierandomizowane oceniające GZR/EBR. 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia 	Nie zdefiniowano		Prawidłowo dobrane
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. 	Nie zdefiniowano		Prawidłowo dobrane

Wśród punktów końcowych istotnych klinicznie wnioskodawca nie uwzględnił całkowitego przeżycia.

W przeglądzie uwzględniono również wyniki surogatowe, które zalecane są jako punkty końcowe przez instytucje regulatorowe (FDA 2016). Jednakże pozostaje wątpliwość co do związku SVR24 z punktami końcowymi istotnymi klinicznie takimi jak marskość czy HCC. Związek z takimi punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu wykazano, ale w badaniach, gdzie interwencję stanowił interferon, a wytyczne EUnetHTA (EUnetHTA 2015) nie zalecają przenoszenia takiego związku na leki o innym mechanizmie działania. Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmował badania umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej jak i skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano 05.10.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przeszukanych baz, wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.02.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zapytanie kliniczne I (efektywność kliniczna preparatu Zepatier)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 pierwotnych badań (opisanych łącznie w 50 doniesieniach naukowych), w tym:

- 8 badań oceniających GZR/EBR w porównaniu z SOF+RBV+PegIFN (1 RCT), PLC (3 RCTs) oraz porównujące różne schematy podawania GZR/EBR (4 RCTs).
- 1 badanie jednoramienne przeprowadzone w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV;
- 1 badanie porównujące skuteczność stosowanej interwencji u pacjentów z lub bez marskości wątroby.

Zapytanie kliniczne II (efektywność kliniczna OMB/PAR/RIT±DAS)

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 12 badań RCT (opisanych w 17 publikacjach). Większość z odnalezionych prac stanowiły badania III fazy, porównujące między sobą różne schematy terapeutyczne OMB/PAR/RIT.

Wnioskodawca **nie odnalazł** badań **porównujących OMB/PAR/RIT z ocenianą interwencją**.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zapytanie kliniczne I (GZR/EBR)			
<p>C-EDGE COINFECTION</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Nierandomizowane, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby,</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Superiority, w stosunku do SVR12 (70%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie PHOTON-1)</p> <p>Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Interwencje: grazoprewir (GZR) w dawce 100 mg w skojarzeniu z elbaswirem (EBR) w dawce 50 mg, stosowane jako 1 tabletkę raz dziennie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skринingu) 2. Wyjściowy poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml. 3. Współistniejąca koinfekcja HIV-1, zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni terapią przeciwretrowirusową (ART) jak i leczeni stałą terapią ART z użyciem tenofowiru lub abacawiru oraz emtricitabinę, lamiwudynę w skojarzeniu z raltegravirem, dolutegrawirem lub rilpiwiryną przez min. 8 tygodni przed włączeniem do badania. 4. Pacjenci wcześniej nieleczeni ART włączani jeżeli CD3 lub CD4 w >500 komórek /μl oraz wyjściowe miano HIV RNA $>50\,000$ kopii/ml 5. Pacjenci leczeni stabilną terapią ART włączani jeżeli CD3 lub CD4 >200 komórek/μl oraz gdy HCV RNA jest niewykrywalny (<20 kopii/ml) 6. Brak zmian w przyjmowanej terapii HIV w ciągu 4 tygodni od randomizacji. 7. Zgoda na powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych lub przyjmowanie środków antykoncepcyjnych w trakcie badania oraz 14 dni po ostatniej dawce leku 	<p>I-rzędowy PK: SVR 12</p> <p>Pozostałe PK: SVR24, odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 2, 4 i 12 tygodniu terapii, brak odpowiedzi na leczenie, nawrót infekcji, przełom wirusologiczny, AEs</p>

<p>C-EDGE H2H <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby, schemat grup równoległych, Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg. Testowana hipoteza wyjściowa: Non-inferiority (w pierwszej kolejności testowano hipotezę non-inferiority dla różnicy w SVR12 między grupami; Margines non-inferiority dla dolnej granicy 2-stronnego 95-procentowego przedziału ufności wynosił -10%. W przypadku spełnienia hipotezy non-inferiority testowano hipotezę superiority) Schemat badania: GZR/EBR (12 tyg.) vs SOF+PegIFN+RBV (12 tyg); układ równoległy w schemacie 1:1 Interwencje</p> <ul style="list-style-type: none"> • GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie, • SOF w dawce 400 mg raz dziennie, PegIFN w dawce 1,5µg/kg mc raz w tygodniu oraz RBV w dawce 1000–1200 mg BID w zależności od masy ciała 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci ≥18 r.ż. wazący ≥40 kg i ≤125 kg 2. Udokumentowana infekcja HCV GT1, 4 lub 6 3. Wyjściowy poziom wirerii >10000 IU/ml 4. Z/bez marskości wątroby zdefiniowanej przez biopsję, Fibroscan lub F brosure 5. Zarówno wcześniej leczeni (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót) jak i nieleczeni 6. Zgoda na stosowanie przynajmniej 2 skutecznych metod antykoncepcji od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku lub dłużej jeśli wymagają tego lokalne przepisy 	<p>I-rzędowy PK: SVR12, AE specjalnego zainteresowania^a Pozostałe PK: SVR24, AE</p>
<p>C-EDGE IBLD <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, badanie 3 fazy, Testowana hipoteza wyjściowa: bd Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg. Schemat badania: GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 2:1 Interwencje: GZR w dawce z 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie lub odpowiadające PLC</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci ≥18 r.ż. 2. Infekcja HCV o GT1, 4 lub 6 oraz anemia sierpowata, talasemia lub hemofilia/ choroba von Willebranda 3. Pacjenci z anemią sierpowatą i β-talasemią poziom hemoglobiny >7,0 g/dl. 4. Pacjenci z i bez marskości, przy czym dozwolona wyłącznie wyrównana marskość wątroby określana w oparciu o wyn k biopsji, FibroScan >12,5 Kpa w przeciągu 12 miesięcy od włączenia do badania lub łączny wynik F broTest >0,75 i stosunek AST/płytek krwi >2 5. Pacjenci z koinfekcją HIV włączani do badania pod warunkiem, że otrzymywali stabilną terapię antyretrowirusową z użyciem tenofowiru lub abacawiru i któregokolwiek z leków: emitricitabina lub lamiwudyna w skojarzeniu z raltagawirem, dolutegrawirem lub ripiliwiryną ≥8 tygodni przed włączeniem do badania oraz mieli miano limfocytów T CD4+ >200 komórek/mm³ oraz niewykrywalny poziom HIV1 RNA 6. Kobiety które nie mogą zająć w ciąży, lub mężczyźni i kobiety stosujące akceptowalne metody antykoncepcji 	<p>I-rzędowy PK: SVR12, Pozostałe PK: SVR24, bezpieczeństwo, profil tolerancji leku</p>

<p>C-EDGE TE <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Corp.</p>	<p>Randomizowane, Wieloośrodkowe, badanie 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby schemat grup równoległych, Testowana hipoteza wyjściowa: Superiority w stosunku do SVR12 (58%) z historycznej grupy kontrolnej (badanie rejestracyjne 3 fazy dla simeprewiru) Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR ± RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (16 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1:1:1</p> <p>Interwencje: GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane raz dziennie z lub bez RBV w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z udokumentowana infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skriningu). 2. Marskość wątroby zdefiniowana jako wynik biopsji wskazujący na marskość w skali METAVIR F4 lub FibroScan $>12,5$ kPa lub FibraSure $>0,75$ i stosunek AST/APRI >2 lub brak marskości (biopsja nie wykazująca oznak marskości lub FibroScan $\leq 12,5$ kPa lub FibroSure $\leq 0,48$ i APRI ≤ 1) 3. Wcześniejszy status leczenia terapią skojarzoną PegIFN+RBV obejmującej brak odpowiedzi, odpowiedź częściowa lub nawrót 4. Pacjenci z koinfekcją HIV: <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane zakażenie wirusem HIV • wcześniej nieleczeni terapią ART lub leczeni ART min. 8 tygodni przed rozpoczęciem badania (tenofowir lub abacawir i a bo emtricitabina lub lamiwudyną w skojarzeniu z raltegrawirem (lub dolutegrawirem lub rilpiwiryną), • limfocyty T CD4+ >200 komórek/mm³ na skrinigu, • udokumentowany niewykrywalny HIV RNA min 8 tygodni przed skrinieniem (pacjenci leczeni) lub <50000 kopii/ml (pacjenci nieleczeni). 5. Zgoda na korzystanie z dostępnych metod antykoncepcyjnych od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po jego zakończeniu. 	<p>I rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: niepowodzenie terapii definiowane jako brak odpowiedzi, przełom wirusologiczny lub nawrót, AEs</p>
<p>C-EDGE TN <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co.</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie 3 fazy Testowana hipoteza wyjściowa: Superiority (dot. wyłącznie grupy ITG) w stosunku do SVR12 (73%) z historycznej grupy kontrolnej (badania QUEST-1 i QUEST-2) Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 3:1</p> <p>Interwencje: GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletką raz dziennie lub odpowiadające PLC</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku >18 lat z udokumentowana infekcją HCV GT1, GT4 i GT6 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA min 6 miesięcy przed rozpoczęciem skriningu) 2. HCV RNA $>10^4$ IU/ml 3. Marskość wątroby zdefiniowana jako wynik biopsji wskazujący na marskość w skali METAVIR F4 lub FibroScan $>12,5$ kPa lub FibraSure $>0,75$ i stosunek AST/APRI >2 lub brak marskości (biopsja nie wykazująca oznak marskości lub FibroScan $\leq 12,5$ kPa lub FibroSure $\leq 0,48$ i APRI ≤ 1) 4. Pacjenci uprzednio nieleczeni oraz niekwalifikujący się do terapii pegylowanym interferonem. 5. Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję w trakcie badania oraz 14 dni po ostatniej dawce leku. 	<p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR24, niepowodzenie terapii, przełom wirusologiczny, nawrót, AEs</p>

<p>C-SALT A <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Nierandomizowane, 2 fazy, otwarte, Testowana hipoteza wyjściowa: bd Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR (12 tyg.) populacja z marskością vs populacja bez marskości</p> <p>Interwencje: GZR w dawce 50 mg u pacjentów z marskością lub 100 mg u pacjentów bez marskości w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane raz dziennie przez 12 tygodni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia HCV o genotypie mieszanym 2. Klincycznie potwierdzona marskość wątroby z wynikiem 7-9 wg skali Childa-Pugha i pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu wątroby w ciągu następnych 36 tyg. 3. Brak marskości wątroby 4. Zgoda na korzystanie z dostępnych metod antykoncepcyjnych od 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku 	<p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, EOT, SVR4, SVR24, AEs, niepowodzenie terapii, profil farmakokinetyczny</p>
<p>C-SCAPE <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Corp.</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie II fazy, otwarte, składające się z dwóch części (A i B) oceniających skuteczność terapii GZR/EBR, GZR+RBV lub GZR/EBR+RBV, Testowana hipoteza wyjściowa: w badaniu nie testowano hipotezy Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Schemat badania: Część A: GZR/EBR + RBV (12 tyg.); niekontrolowane Część B: GZR + RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (12 tyg.); układ równoległy</p> <p>Interwencje: GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletkę raz dziennie z lub bez RBV w dawce 800–1400 mg zależnej od masy ciała</p>	<p>Kryteria włączenia: Część A i B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat. 2. Pacjenci wcześniej nieleczeni z HCV GT2, 4, 5 i 6. 3. Bez marskości, z monoinfekcją HCV. 4. Waga ≥ 50 kg i ≤ 125 kg 5. Zgoda na stosowanie dwóch zaakceptowanych metod antykoncepcji min. 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku 	<p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR4, AEs, utrata z badania, oznaczenia biochemiczne</p>

<p>C-SURFER <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, 3 fazy, Testowana hipoteza wyjściowa: Superiority (dot. ramion ITG i PK) w stosunku do SVR12 (45%) z historycznej grupy kontrolnej Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Dodatkową kohortę rekrutowano na zasadzie dobrowolności a interwencję podawano metodą otwartej próby.</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy w schemacie 1:1 GZR/EBR (12 tyg.)</p> <p>Interwencje: GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg stosowane jako jedna tabletką raz dziennie lub odpowiadające PLC</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z udokumentowaną infekcją HCV GT1 bez oznak nietypowego lub mieszanego zakażenia HCV (potwierdzony pozytywnym wynikiem anty-HCV Ab, HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml w krwi obwodowej) 2. Pacjenci z lub bez marskości wątroby potwierdzone przez biopsję wątroby (przeprowadzoną w ciągu 24 miesięcy od 1 dnia badania u pacjentów bez marskości), Fibroscan (w ciągu 12 miesięcy od dnia 1), FibroSure i wskaźnik APRI 3. Zarówno wcześniej leczeni IFN lub PegIFN w skojarzeniu z RBV (brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź lub nawrót), jak i wcześniej nieleczeni oraz z nietolerancją IFN lub PegIFN 4. CKD zdefiniowana jako GFR ≤ 29 niedializowani lub dializowani od 3 miesięcy (włączając pacjentów oczekujących na przeszczep nerek i z niepowodzeniem po przeszczepie i nieprzyjmujący już terapii immunosupresyjnej) 5. Zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub używanie antykoncepcji od min. 2 tygodni przed rozpoczęciem badania do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki preparatu 6. Kobiety które nie są w wieku rozrodczym (zdefiniowano jako kobiety, które przeszły menopauzę czyli od 12 miesięcy nie miesiączkują z przyczyn niemedycznych, 6 tygodni po operacyjnym obustronnym usunięciu jajników lub usunięciu macicy lub obustronnym podwiązaniu jajników) 7. Mężczyźni, którzy nie są w wieku rozrodczym (zdefiniowano jako po przejściu wazektomii z mikroskopowo udokumentowaną azoospermią lub wazektomia wykonana >2 lat od włączenia do badania nie skutkująca zajściem w ciążę partnerki przy zachowaniu aktywnego życia seksualnego) 8. Zrozumienie procedur wykonywanych w badaniu, dostępnych alternatywnych metod leczenia, ryzyka związanego z udziałem w badaniu oraz dobrowolne wyrażenie zgody na udział w badaniu 	<p>I-rzędowy PK: SVR12 Pozostałe PK: SVR24, SVR12, nawrót, profil bezpieczeństwa,</p>
--	--	--	--

<p>C-WORTHY <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, 2 fazy, Zaślepienie: Część A Brak zaślepienia: Część B, C i D schemat grup równoległych, Testowana hipoteza wyjściowa: brak Okres interwencji/obserwacji: 12/24 tyg.</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR ± RBV (12 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (18 tyg.) vs GZR/EBR ± RBV (8 tyg.); układ równoległy (interwencje trwające 8 i 18 tygodni nie spełniają kryteriów włączenia) Interwencje GZR w dawce 100 mg EBR w dawce 20 lub 50 mg stosowane raz dziennie i RBV 800-1400 mg w zależności od masy ciała</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku ≥18 lat 2. Infekcja HCV GT1 3. Kobiety w wieku rozrodczym lub partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch zaakceptowanych metod antykoncepcji od ≥2 tygodni przed rozpoczęciem badania do ≥6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku 4. Pacjenci biorący udział w części A badania dodatkowo: <ol style="list-style-type: none"> a. brak wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowych lub innych objawów i oznak zaawansowanej choroby wątroby lub marskości, brak oznak zaawansowanej choroby wątroby, marskości, HCC potwierdzone wynikami biopsji lub innymi metodami nieinwazyjnymi (F broScan, F broTest) 5. Pacjenci biorący udział w części B, C i D badania dodatkowo: <ol style="list-style-type: none"> a. wcześniej nieleczeni z/ bez marskości lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN/RBV z/bez marskości lub z koinfekcją HIV bez marskości, b. Brak wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowych lub innych objawów i oznak zaawansowanej choroby wątroby lub marskości, brak oznak zaawansowanej choroby wątroby, marskości, HCC potwierdzone wynikami biopsji lub innymi metodami nieinwazyjnymi (F broScan, F broTest) 	<p>I-rzędowy PK: SVR12, Pozostałe PK: RVR, EOT, SVR4, SVR24, profil bezpieczeństwa</p>
--	--	--	---

<p>Kumada 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie 2/3 fazy</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: bd</p> <p>Okres interwencji/obserwacji:</p> <p>Część I – RCT: 12/36</p> <p>Część II – RCT (GZR/EBR12 (100/50mg) ITG): 12/36</p> <p>Część II – RCT (PLC12 → GZR/EBR12 (100/50mg) DTG): 28/52</p> <p>Część II – nRCT: 12/36</p> <p>Schemat badania</p> <p>Część I – RCT: GZR/EBR (12 tyg.) vs GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy</p> <p>Część II – RCT: GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC12/FU4/GZR/EBR (12 tyg.); układ równoległy</p> <p>Część II – nRCT: GZR/EBR (12 tyg.)</p> <p>Interwencje</p> <p>Część I – RCT: GZR w dawce 50 lub 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane raz dziennie</p> <p>Część II – RCT oraz Część II – nRCT: GZR w dawce 100 mg w skojarzeniu z EBR w dawce 50 mg podawane raz dziennie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci w wieku 20–80 lat. 2. Kraj pochodzenia Japonia. 3. Udokumentowana przewlekła infekcja HCV GT1 bez oznak nietypowego zakażenia lub zakażenia o genotypie mieszanym (przewlekła infekcja zdefiniowana jako obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV RNA we krwi na 6 msc. przed włączeniem do badania lub pozytywny wynik oznaczenia przeciwciał anti HCV lub HCV RNA wraz z wynikiem biopsji świadczącym o przewlekłym zakażeniu HCV) 4. HCV RNA $\geq 100\ 000$ IU/ml w krwi obwodowej. 5. Wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii złożonej z IFN bez bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA), IFN z DAA lub DAA 6. Klirens kreatyniny >50 ml/min 7. Zgoda na użycie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym 8. Marskość wątroby zdefiniowana była jako wynik biopsji: METAVIR stopień 4 przed 1 dniem badania lub FibroScan $>12,5$ kPa w okresie 12 msc przed rozpoczęciem badania 	<p>I-rzędowy PK: SVR 12 (część II), Bezpieczeństwo terapii (część I i II)</p> <p>Pozostałe PK: VE-RVR, RVR, EOT, SVR24, SVR12, SVR4, farmakokinetyka</p>
<p>C-CORAL <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> bd</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III, z podwójnym zaślepieniem.</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: bd</p> <p>Okres interwencji/obserwacji [tyg.]: 12/36 (interwencja), 12PLC/4 tyg FU/12 GZR/ FU do 52 (komparator)</p> <p>Schemat badania: GZR/EBR12 PLC -> FU4 -> GZR/EBR12</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grazoprewir w dawce 100mg w skojarzeniu z Elbaswirem w dawce 50 mg • Placebo przez 12 tygodni, następnie po trwającym 4 tygodnie okresie FU pacjenci leczeni schematem: Grazoprewir w dawce 100mg w skojarzeniu z E baswirem w dawce 50 mg 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci pochodzący z Korei, Wietnami, Tajlandii, Australii oraz Rosji 2. Wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo 3. Przewlekła infekcja HCV GT1, 4 lub 6 4. Brak koinfekcji HIV 5. Wyrównana marskość wątroby była dopuszczalna, zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> a. Biopsja wykonana przed 1 dniem badania potwierdzająca marskość (stopień 4) b. Wynik FibroScan $>12,5$kPa w okresie 12 msc przed włączeniem do badania c. Fibrotest $>0,75$ i stosunek AST/płytek krwi >2 	<p>I-rzędowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: Bezpieczeństwo terapii, niepowodzenie terapii, zgony</p>
<p>Zapytanie kliniczne II (preparat Viekirax ± Exviera)</p>			

<p>AGATE I <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Abbvie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy III, brak zaślepienia Okres interwencji / obserwacji: 12 tyg lub 16 tyg / min. 24–28 tyg. Testowana hipoteza: Superiority (względem historycznej grupy kontrolnej)</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12 tyg vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 16 tyg</p> <p>Interwencje: Ombitaswir w dawce 25 mg, Paritaprewir w dawce 150 mg i Ritonawir w dawce 100 mg QD Rybawiryna stosowana dwa razy dziennie w zależności od masy ciała w dawce całkowitej wynoszącej: 1000 mg (pacjenci ważący <75kg) lub 1200 mg (pacjenci ważący ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥18 lat na etapie skrinigu; 2. Infekcja HCV GT4; 3. Zdiagnozowanie przewlekłej infekcji HCV przed włączeniem do badania (zdefiniowane jako: obecność Ab anty-HCV lub HCV RNA >1000IU/ml min. 6 msc przed skrinigiem oraz obecność Ab anty-HCV na etapie skrinigu; HCV RNA >1000IU/ml na etapie skrinigu oraz biopsja wątroby wskazująca na przewlekłą infekcję HCV) 4. Udokumentowana obecność marskości wątroby (Wcześniejsza diagnoza potwierdzona wynikami biopsji np. Metavir >3, Ishak >4; FibroScan ≥ 14,6 kPa w okresie do 6 miesięcy przed skrinigiem lub w czasie skrinigu; F broTest >0,72 i APRI >2 w czasie skrinigu) 5. Wyrównana marskość wątroby zdefiniowana jako Child-Pugh ≤6 na etapie skrinigu; 6. Pacjenci wcześniej nieleczeni (także terapią IFN/RBV) lub pacjenci wcześniej leczeni terapią IFN/RBV i spełniają kryteria przynależności do jednej z poniższych kategorii: 7. Brak odpowiedzi: leczony IFN/RBV min. 10 tygodni lecz nie osiągnął redukcji HCV RNA o 2 log₁₀IU/ml w 12 tygodniu lub leczeni IFN/RBV min. 4 tygodnie i osiągnął redukcję HCV RNA 1log₁₀IU/ml 8. Częściowa odpowiedź: leczeni IFN/RBV min. 20 tygodni i osiągnął redukcję HCV RNA ≥2 log₁₀ w tygodniu 12 lecz nie osiągnął niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia; 9. Nawrót: leczony IFN/RBV min. 36 tygodni oraz osiągnął niewykrywalny poziom HCV RNA na /po zakończeniu terapii lecz HCV RNA było wykrywalne po 52 tygodniach obserwacji po zakończeniu leczenia 10. Bez udokumentowanego HCC (negatywny wyn k badania USG, CT, MRI na 3 miesiące przed skrinigiem lub negatywny wynik USG na etapie skrinigu) 11. Kobiety praktykujące całkowitą wstrzeźliwość seksualną, kobiety współżyjące wyłącznie z kobietami oraz kobiety nie będące w okresie rozrodczym (tj. min. 2 lata przed rozpoczęciem skrinigu w stanie menopauzy, chirurgicznie wysterylizowani) 12. Kobiety w okresie rozrodczym pod warunkiem stosowania przynajmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji na etapie skrinigu oraz wyrażające zgodę na stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji od 1 dnia badania do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia 13. Mężczyźni którzy nie są chirurgicznie wysterylizowani oraz aktywni seksualnie z partnerkami płci żeńskiej będącymi w okresie rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch skutecznych metod 	<p>I rządowy PK: SVR 12 Pozostałe PK: Niepowodzenie wirusologiczne terapii, nawrót, AE, SAE, nieprawidłowości oznaczeń biochemicznych</p>
---	---	--	---

		<p>antykoncepcji od 1 dnia badania do 7 miesięcy po zakończeniu leczenia</p> <p>14. Świadome wyrażenie zgody na udział w badaniu i stosowanie się do założeń badania</p>	
<p>AGATE II <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Częściowo randomizowane, wielośrodkowe, badanie fazy III</p> <p>Testowana hipoteza: Equivalence</p> <p>Okres interwencji / obserwacji 12 lub 24 tygodnie / min. 24 –36 tygodni</p> <p>Schemat badania:</p> <p>Część randomizowana: OMB/PAR/RIT+RBV12 tyg. vs OMB/PAR/RIT+RBV24 tyg.</p> <p>Interwencje:</p> <p>Ombitaswir w dawce 25 mg, Paritaprewir w dawce 150 mg oraz Ritonawir w dawce 100 mg QD, w skojarzeniu z RBV w dawce dostosowanej do masy ciała (1000 mg u pacjentów ważących <75kg, 1200mg ≥75 kg)</p>	<p>1. Pacjenci z przewlekłą infekcją HCV o GT4 (infekcja stwierdzona min. 6 miesięcy przed włączeniem do badania, stężenie HCV RNA >1000 IU/ml na etapie skriningu)</p> <p>2. Zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni anty-HCV jak i pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z użyciem PegIFN i RBV</p> <p>3. Zarówno pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (zdefiniowaną jako diagnoza marskości wątroby postawiona na podstawie biopsji wątroby wykonanej w czasie skriningu lub przed skriningiem – Metavir >3, Ishak >4 lub FibroScan ≥14,6 kPa w czasie 6 miesięcy przed lub w trakcie skriningu lub FibroTest wykonany w trakcie skriningu z wynikiem ≥0,72 i stosunek AST/płytek krwi >2; dodatkowo wynik w skali Childa-Pugha na etapie skriningu ≤6) jak i bez marskości wątroby (zdefiniowane jako brak oznak marskości w biopsji wątroby wykonanej na 24 msc przed skriningiem lub w trakcie skriningu; jeżeli pacjent nie miał wykonywanej biopsji wątroby wymagane było wykonanie badania FibroTest z wynikiem ≤0,72 oraz stosunek ALT/płytek krwi ≤2 lub wynik FibroScan <12,5 kPa</p> <p>4. Kobiety w okresie menopauzy lub po niej, w okresie nie – rozrodczym lub stosujące specyficzne metody antykoncepcji</p>	<p>I rządowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii, nawrót w okresie 12 tygodni po zakończeniu leczenia, AE, TEAE, SAE</p>

<p>MALACHITE I <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, otwarte</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Non-inferiority względem schematu zawierającego TVR)</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB. TVR + PR: 12–48 tyg. OI / 96 tyg. OB.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS vs T12PR24-48 GT1a: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub TVR + PR. GT1b: pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV, OMB/PAR/RIT+DAS lub TVR + PR. W obu grupach w przypadku terapii TVR + PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN + RBV przez kolejne 12–36 tyg.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. Peg/IFNα2a: 180 μg/tydz. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała \geq75 kg).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–65 lat; 2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 uprzednio nieleczone terapią antywirusową (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał antyHCV na 6 mies. przed skriningiem oraz pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skriningu lub pozytywny wynik oznaczenia HCV RNA i anty-HCV Ab w momencie skriningu i wynik biopsji świadczący o przewlekłej infekcji HCV); 3. Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> a. biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skriningiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR \leq3 lub Ishak \leq4 b. FibroTest \leq0,72 i stosunek AST/APRI \leq2 c. FibroScan <9,6kPa d. HCV RNA >10 000 IU/ml na etapie skriningu 	<p>I-rzędowy PK: Skuteczność: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii</p> <p>Pozostałe PK: Skuteczność: przełom wirusologiczny, jakość życia, nawrót choroby, Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>
---	---	--	--

<p>MALACHITE II</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, otwarte</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Superiority (względem schematu zawierającego TVR)</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OI / 60 tyg. OB TVR + PR: 12–48 tyg. OIa / 96 tyg. OB.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs T12PR24-48</p> <p>Pacjenci po randomizacji, przez 12 tyg. otrzymywali terapię OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub TVR+PR. W przypadku terapii TVR+PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN+RBV przez kolejne 12–36 tydz.</p> <p>Interwencje ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. Telaprewir: 750 mg q8h, p.o. PegIFNα2a: 180 µg/tyg. RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–65 lat; 2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 uprzednio leczone terapią antywirusową; 3. Udokumentowana adherencja do uprzedniej terapii pegIFN/RBV oraz kwalifikacja do jednej z poniższych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> a. Brak odpowiedzi: stosowanie min. 12 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz nieuzyskanie redukcji HCV RNA o 2log₁₀ IU/ml w tygodniu 12 lub stosowanie min. 4 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie <1log₁₀ IU/ml redukcji HCV RNA w tygodniu 4 b. Częściowa odpowiedź: stosowanie min 20 tygodniowej terapii PegIFN/RBV oraz uzyskanie ≥2 log₁₀ IU/ml redukcji w HCV RNA w tygodniu 12 lecz brak niewykrywalnego poziomu HCV RNA na zakończenie leczenia c. Nawrót: stosowanie min 36 tygodniowej terapii PegIFN/RBV, niewykrywalny poziom HCV RNA na koniec terapii oraz HCV RNA wykrywalny po 52 tygodniach od zakończenia leczenia 4. Udokumentowane wyniki: <ol style="list-style-type: none"> a. Biopsja wątroby w czasie 24 miesięcy przed skriningiem lub w jego trakcie świadcząca o braku marskości np. METAVIR ≤3 lub Ishak ≤4 b. FibroTest ≤0,72 i stosunek AST/APRI ≤2 c. FibroScan <9,6kPa d. HCV RNA >10 000 IU/ml na etapie skriningu 	<p>I-rzędowy PK: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii</p> <p>Pozostałe PK: Skuteczność: przełom wirusologiczny, SVR po 24 tyg. od zakończenia terapii, jakość życia, nawrót choroby ,</p> <p>Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>
---	--	---	--

<p>PEARL I <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne II fazy (IIb), otwarte, Testowana hipoteza wyjściowa: superiority (w odniesieniu do pacjentów wcześniej nieleczonych), Okres interwencji / obserwacji: 12/60 tyg.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+RBV vs OMB/PAR/RIT Badanie uwzględniało dwie grupy: 1) bez marskości, w której pacjentów przydzielono do 1 z 6 grup w zależności od genotypu i historii leczenia, (w analizie klinicznej uwzględniono tylko pacjentów z GT4) oraz 2) z marskością do której kwalifikowano pacjentów z GT1 (nieuwzględnione w analizie – brak wyników). Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+RBV lub OMB/PAR/RIT.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. pWZW–C TE^a lub TN, GT4 (bez koinfekcji z innym genotypem); 3. HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml; 4. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishak) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<p>I rządowy PK: Skuteczność: SVR 12 Pozostałe PK: <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Skuteczność: przełom wirusologiczny, nawrót choroby, SVR4, RVR, Bezpieczeństwo: AE, AE i SAE prowadzące do utraty z badania, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych</p>
--	---	--	--

<p>PEARL II <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, otwarte, Testowana hipoteza wyjściowa: superiority (w odniesieniu do pacjentów wcześniej nieleczonych) Okres interwencji / obserwacji: 12/60 tyg.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS Pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub OMB/PAR/RIT+DAS</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1b; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Pacjenci wykazujący całkowity/częściowy brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót zakażenia po leczeniu PegIFN/RBV; którzy zakończyli terapię pegIFN/RBV przynajmniej 2 mies. przed skринingiem; 5. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skринingiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skринingu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 6. Kobiety, które posiadają negatywny wynik testu ciążowego z surowicy krwi wykonanego podczas skринingu (w przebiegu 35 dni przed rozpoczęciem terapii) oraz testu ciążowego z moczu w trakcie baseline; 7. Mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylne lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 8) wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skринingiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<p>I rzędowy PK: Skuteczność: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia terapii (<i>non-inferiority</i> OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w porównaniu z uprzednią terapią – TVR+PR) Pozostałe PK: odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy podczas badania, SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (<i>superiority</i> OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR + PR oraz <i>non-inferiority</i> OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS), niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby, jakość życia Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>
---	--	--	---

<p>PEARL III <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy</p> <p>Testowana hipoteza: Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz non-inferiority (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV)</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12 / 60 tyg.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS+PLC</p> <p>Badanie składało się z 12 tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepienie RBV lub PLC oraz OMB/PAR/RIT+DAS bez zaślepienia.</p> <p>Interwencje ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Zakażenie WZW-Ca o genotypie 1b uprzednio nieleczone terapią antywirusową; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5. Mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6. BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skriningu; 7. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<p>I-rzędowy PK: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;</p> <p>Pozostałe PK: <u>Skuteczność:</u> SVR po 12 tyg. od zakończenia leczenia (<i>non-inferiority</i> OMB/PAR/RIT+DAS w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz <i>superiority</i> OMB/PAR/RIT+DAS i OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), odsetek pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, <u>Bezpieczeństwo:</u> AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>
--	--	--	---

<p>PEARL IV <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy, Testowana hipoteza: Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz non-inferiority (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV) Okres interwencji / obserwacji: 12 / 60 tyg.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs OMB/PAR/RIT+DAS+PLC Badanie składało się z 12. tyg. fazy podczas której pacjenci po randomizacji, otrzymywali podwójnie zaślepione: RBV lub PLC oraz OMB/PAR/RIT+DAS bez zaślepienia.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1a uprzednio nieleczone terapią antywirusową; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 5. Mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń; 6. BMI ≥18 <38 kg/m² podczas skriningu; 7. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed skriningiem lub w trakcie wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt w skali METAVIR lub ≤4 pkt w skali Ishaka) lub wynik badania F brotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania Fibroskan <9,6 kPa. 	<p>I-rzędowy PK: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia;</p> <p>Pozostałe PK: Skuteczność: SVR po12 tyg. od zakończenia leczenia (non-inferiority OMB/PAR/RIT+DAS w porównaniu z OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz superiority OMB/PAR/RIT+DAS i OMB/PAR/RIT+DAS+RBV nad terapią TVR+PR), ilość pacjentów ze spadkiem poziomu hemoglobiny poniżej normy podczas badania, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót, jakość życia, Bezpieczeństwo: AE, SAE, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p>
---	---	---	--

<p>SAPPHIRE I <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy, schemat grup równoległych, Testowana hipoteza wyjściowa: Non-inferiority i superiority (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR) Okres interwencji / obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 72 tyg. OB.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PLC → OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (pacjenci z grupy PLC) Badanie składało się z 2 faz: 1) duple blind pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub PLC; 2) open label pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. Dasabuwir: 250 mg b.i.d RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1; 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Upřednio nieleczeni przeciw WZW-C; 5. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny); aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej; po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub będące z partnerem po wazektomii; kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz wyraziły zgodę na stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji począwszy od dnia 1. terapii do 7. miesięcy po odstawieniu badanego leku); 7. Mężczyźni aktywni seksualnie (chirurgicznie sterylni lub będący z partnerem płci męskiej lub płci żeńskiej, gdzie partnerka wyraziła zgodę na stosowanie dwóch efektywnych formy kontroli urodzeń); 8. Wyniki badań: biopsja wątroby w ciągu ostatnich 24 mies. przed / w trakcie skriningu wykazująca brak marskości (<3 pkt w skali METAVIR lub <4 pkt. w skali Ishaka) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania FibroScan <9,6 kPa. 	<p>I-rzędowy PK: odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończeniu leczenia (SVR12),</p> <p>Pozostałe PK: <u>Skuteczność:</u> odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji aktywności ALT, odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>
---	---	---	--

<p>SHAPPHIRE II <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne III fazy, schemat grup równoległych, Testowana hipoteza wyjściowa: Non-inferiority i superiority (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR) Okres interwencji / obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 60 tyg. OB PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI / 72 tyg. OB.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PLC → OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (pacjenci z grupy PLC) Badanie składało się z 2 faz: 1) „double blind” pacjenci po randomizacji przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV lub PLC; 2) „open label” pacjenci z grupy PLC przez 12 tyg. otrzymywali OMB/PAR/RIT+DAS+RBV.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d. Dasabuwir: 250 mg b.i.d RBV: dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-C o genotypie 1 (pozytywny wynik na obecność przeciwciała anti-HCV / HCV RNA na 6 mies. przed / w czasie skringingu oraz dodatkowo wynik biopsji wątroby potwierdzający przewlekłe WZW-C), 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/ml 4. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na 12. tyg. leczenie PegIFN+RBV i nie stwierdzono u nich spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ IU w 12 tyg. lub otrzymywali przez co najmniej 4 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli spadek wirerii <1 log₁₀ IU/ml w 4 tyg.; 5. Pacjenci z częściową odpowiedzią, którzy leczeni byli przez co najmniej 20 tyg. PegIFN+RBV i osiągnęli wiramię ≥2 log₁₀ IU/ml w 12 tyg., lecz poziom HCV RNA był dalej wykrywalny na koniec terapii; 6. Pacjenci z nawrotem choroby, którzy otrzymywali PegIFN+RBV przez co najmniej 36 tyg. i poziom HCV RNA nie był wykrywalny po zakończeniu terapii, a podczas 52 tyg. okresu obserwacji; 7. Biopsja wątroby 24 mies. przed / w trakcie skringingu wykazująca brak marskości wątroby (≤3 pkt. w skali METAVIR, ≤4 pkt. w skali Ishak) lub wynik badania Fibrotestu ≤0,72 i APRI ≤2 lub wynik badania F broSkan <9,6 kPa 	<p>I-rzędowy PK: odsetek pacjentów z SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia (SVR12)</p> <p>Pozostałe PK: Skuteczność: odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji i aktywności ALT, odsetek pacjentów z SVR12 z genotypem 1a i 1b, niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót choroby po terapii, jakość życia, Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>
---	--	--	--

<p>TURQUISE I <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Abbvie</p>	<p>Randomizowane, Wieloośrodkowe, otwarte, fazy II/III Testowana hipoteza: Bd Okres interwencji / obserwacji: 12 lub 24 tygodnie / 72</p> <p>Schemat badania: Viekirax+Exviera 12 tygodni vs Viekirax+Exviera 24 tygodnie</p> <p>Interwencje: Ombitaswir w dawce 25 mg od., Parytaprewir w dawce 150 mg od. Ritonawir w dawce 100 mg od. i Dasabuwir w dawce 250 mg bid Kointerwencje ART HIV</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci wcześniej nieleczeni jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii złożonej z PegIFN/RBV, którzy kwalifikują się do jednej z poniższych kategorii: <ol style="list-style-type: none"> a. Brak odpowiedzi: leczeni PegIFN/RBV przez min. 12 tygodni oraz nie uzyskali redukcji HCV RNA o 2 log₁₀IU/ml w 12 tygodniu (lub między 10 a 16 tygodniem) lub leczeni min. 4 tygodnie PegIFN/RBV oraz uzyskali redukcję HCV RNA <1log₁₀IU/ml w tygodniu 4 (także po ≥25 dniach leczenia) b. Częściowa odpowiedź: leczeni min. 20 tygodni PegIFN/RBV oraz uzyskali redukcję HCV RNA ≥2 log₁₀IU/ml w tygodniu 12 (lub między 10 a 16 tygodniem) lecz nie uzyskali niewykrywalnego poziomu HCV RNA w lub po 20 tygodniu leczenia c. Nawrót: leczeni PegIFN/RBV przez min.36 tygodni oraz poziom HCV RNA był niewykrywalny w lub po 36 tygodniach, a po 52 tygodniach od zakończenia leczenia wykryto HCV RNA 2. BMI ≥18 do <38 kg/m² w czasie skringingu. 3. Przewlekła infekcja HCV przed włączeniem do badania, zdefiniowana jako: <ol style="list-style-type: none"> a. antyHCV Ab(+) lub HCV RNA min. 6 msc przed skringiem oraz HCV RNA i antyHCV AB(+) w czasie skringingu b. antyHCVAb(+) oraz HCV RNA w czasie skringingu z wynkami biopsji potwierdzającymi przewlekłą infekcję 4. Badania przesiewowe wskazujące na infekcję HCV GT1 5. Poziom HCV RNA >10 000 IU/ml w trakcie skringingu 6. Pozytywny wynik testu na infekcję HIV na etapie skringingu 7. HIV-1 RNA w osoczu <40 kopii/ml oraz HIV-1 RNA w osoczu <LLOQ potwierdzone dwukrotnym pomiarem w czasie 24 tygodni przed skringiem w tym 1 pomiar min. 8 tyg przed skringiem 8. CD4+ ≥200 komórek/mm³ lub CD44+%≥14% w czasie skringingu 9. Leczeni stabilnymi dawkami HIV-1 ART (Dwa inh bitory nukleotydowe/nukleozydowe odwrotnej transkryptazy plus Ritonawir w skojarzeniu z atazanawirem lub raltegrawirem). Przez min 8 tygodni przed skringiem 10. Pacjenci bez marskości lub z marskoscia pod warunkiem: 	<p>I rządowy PK: SVR12 Pozostałe PK: RVR, EOTR, SVR4, SVR24, niepowodzenie wirusologiczne terapii, TEAEs</p>
---	---	--	--

		<p>a. Biopsja wątroby 24 tygodnie przed skriningiem wskazująca na brak marskości np. METAVIR 3 lub mniej, Ishak 4 lub mniej,</p> <p>b. F broScan na etapie skriningu <12,5 kPa lub F broTest ≤0,72 i AST/APRI ≤2 (pacjenci z wynikiem FibroTest ≤0,72 i APRI>2 lub FibroTest ≥0,73 i APRI ≤2 muszą potwierdzić za pomocą FibroScan'u obecność lub brak marskości</p>	
<p>TURQUOISE II <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne III fazy otwarte,</p> <p>Testowana hipoteza: Non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR)</p> <p>Okres interwencji / obserwacji: 12–24 tyg. OI / 60–72 tyg. OB.</p> <p>Schemat badania: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (12 tyg.) vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV (24 tyg.)</p> <p>Pacjenci po randomizacji otrzymywali terapię OMB/PAR/RIT+DAS+RBV przez 12 lub 24 tyg.</p> <p>Interwencje: ABT-450/rytonawir/ombitaswir: 150 mg/100 mg/25 o.d., p.o. Dasabuwir: 250 mg b.i.d., p.o. RBV: p.o. dawka wyliczana na podstawie masy ciała (1000 mg/dzień, gdy masa ciała <75 kg lub 1200 mg/dzień, gdy masa ciała ≥75 kg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–70 lat; 2. Przewlekłe WZW-Ca o genotypie 1 (lezione lub nielezione terapią antywirusową); 3. Stężenie HCV RNA w osoczu >10 000 IU/mL; 4. Marskość wątroby udokumentowana biopsją (>3 pkt w skali METAVIR lub >4 pkt w skali Ishaka) lub wynikiem badania F broscan (≥14,6 kPa) w przeciągu 6 mies. przed lub podczas skriningu; 5. Wyrównana marskość wątroby udokumentowana wynikiem <7 w skali Childa-Pugha 6. Brak obecności nowotworu wąrobokomórkowego na wyn kach badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonych w okresie 3 mies. przed skriningiem lub w czasie skriningu w przypadku badań ultrasonograficznych; 7. Kobiety: praktykujące abstynencję seksualną (minimum 1 kompletny cykl menstruacyjny), aktywne seksualnie z partnerami płci żeńskiej, po menopauzie przez ≥2 lata przed skriningiem; chirurgicznie sterylne (dwustronne podwiązanie jajowodów, obustronne usunięcie jajników, usunięcie macicy) lub partner po wazektomii; w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie z partnerem płci męskiej (stosujące co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji podczas skriningu oraz które wyraziły zgodę na co najmniej dwie skuteczne metody stosowania antykoncepcji, począwszy od dnia 1. do 7 miesięcy po odstawieniu badanego leku; 8. Mężczyźni aktywni seksualnie (powinni być chirurgicznie sterylni lub mieć partnerów płci męskiej lub w przypadku partnerów płci żeńskiej, partnerka powinna wyrazić zgodę na stosowanie dwóch efektywnych form kontroli urodzeń. 	<p>Skuteczność: Pierwszorzędowy punkt końcowy: SVR (poziom HCV RNA <25 IU/mL) po 12 tyg. od zakończenia leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, nawrót zakażenia, jakość życia;</p> <p>Bezpieczeństwo: AE (łagodne, umiarkowane, poważne), SAE.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej zamieszczono ocenę jakości badań wykonaną przez wnioskodawcę w skali Jadad

Tabela 22. Ocena badań w skali Jadad dla badań z GZR/ELB

Badanie	Ocena
C-SALT A	NICE: 5/8
C-CORAL	Jadad: 2/5
C-WORTHY A	Jadad: 5/5
C-WORTHY B	Jadad: 3/5
C-WORTHY C (w toku)	Jadad: 3/5
C-WORTHY D (w toku)	Jadad: 3/5
Kumada 2016	Jadad: 5/5 (część randomizowana) NICE: 7/8 (część nierandomizowana)
C-EDGE COINFECTION	NICE: 7/8
C-EDGE H2H	Jadad: 3/5
C-EDGE IBLD	Jadad: 2/5
C-EDGE TN	Jadad: 5/5
C-EDGE TE	Jadad: 2/5
C-SCAPE	NICE: 7/8 (część nierandomizowana) Jadad: 2/5 (część randomizowana)
C-SURFER	Jadad: 5/5 (część randomizowana) NICE: 6/8 (część nierandomizowana)

Tabela 23. Ocena badań w skali Jadad dla pozostałych badań

Badanie	Jadad
PEARL I	3/5
TURQUOISE I	3/5
AGATE I	3/5
AGATE II	3/5
MALACHITE I	3/5
MALACHITE II	3/5
PEARL II	3/5
PEARL III	5/5
PEARL IV	5/5
SAPPHIRE I	5/5
SAPPHIRE II	5/5
TURQUOISE II	3/5

Wnioskodawcą przeprowadził również ocenę ryzyka błędu systematycznego w odnalezionych badaniach randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą wg The Cochrane Collaboration

Tabela 24. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GZR/EBR na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
C-EDGE H2H	N	N	N	N	N	N	N
C-EDGE IBLD	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
C-EDGE TN	N	N	N	N	N	N	N
C-EDGE TE	N	N	N	N	N	N	NJ
C-SURFER	N	N	N	N	N	N	N
C-SCAPE	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ
C-WORTHY	N	N	N	N	N	N	N
Kumada 2016	N	NJ	N	N	N	N	NJ
C-CORAL	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

Tabela 25. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla leku Viekirax na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Ryzyko błędu systematycznego						
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
AGATE I	N	N	N	N	N	N	N
AGATE II	N	N	N	N	N	N	N
MALACHITE I	N	N	N	N	N	N	N
MALACHITE II	N	N	N	N	N	N	N
PEARL I	N	N	N	N	N	N	N
PEARL II	N	N	N	N	N	N	N
PEARL III	N	N	N	N	N	N	N
PEARL IV	N	N	N	N	N	N	N
SAPPHIRE I	N	N	N	N	N	N	N
SAPPHIRE II	N	N	N	N	N	N	N
TURQUISE I	N	N	N	N	N	N	N
TURQUOISE II	N	N	N	N	N	N	N

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

Poprawność oceny jakości badań wykonaną przez wnioskodawcę zweryfikował analityk Agencji. Nie stwierdzono rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Jako że produkt Zepatier jest nową interwencją w leczeniu pWZW C, nie wszystkie informacje zostały opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji. Dlatego też w niniejszej analizie w celu oszacowania efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa GZR/EBR korzystano również z publikacji o niższej wiarygodności, w tym doniesień i prezentacji konferencyjnych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wyniki 3 badań (C-EDGE IBLD, C-SCAPE, C-CORAL) raportowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji o niższej jakości.
2. W części badań nie określono testowanej hipotezy badawczej.
3. Włączone badania RCT to w większości i badania o umiarkowanej jakości (ocena Jadad 2-3/5 pkt.), większość to badania otwarte lub brak jest informacji o zaślepieniu.
4. Wszystkie badania dla wnioskowanego produktu leczniczego i komparatorów były finansowane z budżetu firm farmaceutycznych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Dostępne dowody nie pozwalają na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji ze schematami leczenia opartymi na OMB/PAR/RIT. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono natomiast badanie RCT bezpośrednio porównujące GZR/EBR z terapią skojarzoną opartą na SOF, PegIFN i RBV, którego wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu.
2. Nie odnaleziono badań porównujących GZR/EBR i komparator względem wspólnej interwencji referencyjnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego powodu porównanie pomiędzy technologiami możliwe było jedynie w oparciu o jakościowe zestawienie tabelaryczne uśrednionych efektów dla każdej z terapii. Zastosowanie tej metody znajduje swoje uzasadnienie w obliczu zarówno ograniczonej dostępności dowodów naukowych, jak i obiektywnego charakteru remisji wirusologicznej ocenianej odsetkiem osób uzyskujących SVR12, w przypadku którego nie obserwuje się efektu placebo.
3. Wnioskowanie w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o zastępczy punkt końcowy, jakim jest SVR12. Wykorzystanie tego parametru do wnioskowania odnośnie do efektywności klinicznej ocenianej interwencji należy jednak uznać za uzasadnione w świetle wytycznych EMA oraz FDA odnośnie do projektowania i przeprowadzania badań klinicznych dla leków przeciw pWZW C, jak również w obliczu dowodów wskazujących na zależność pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją ryzyka rozwoju powikłań wątrobowych (HCC, dekompensacji wątroby), poprawą przeżycia i poprawą jakości życia.
4. W nielicznych przypadkach stwierdzono niezgodności wyników pomiędzy różnymi doniesieniami odnoszącymi się do tego samego badania, co mogło wynikać np.: z odmiennych metod analizy statystycznej. W sytuacji, gdy identyfikacja przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacjami nie była możliwa w analizie klinicznej uwzględniano wynik konserwatywny, tzn. faworyzujący technologię referencyjną.
5. Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przeprowadzana była w poszczególnych badaniach w różnych punktach czasowych, co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki.
6. Oszacowania dotyczące efektywności leku w niektórych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono jedynie w oparciu o badania lub analizy warstwowe na próbach o niewielkiej liczebności, stąd uzyskane wyniki obciążone są wysoką niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i wybrany komparator odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy.
2. Charakterystyki badań opisanych w AKL nie uwzględniają parametru „zwłóknienie” a jedynie „marskość”, co ma znaczenie dla kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności zaprezentowano dowody naukowe odnoszące się do skuteczności GZR/EBR w poszczególnych subpopulacjach chorych w zależności od genotypu HCV, wcześniejszej terapii, marskości, wyjściowej wirerii (GT1a i 4), polimorfizmu NS5A warunkującego oporność (GT1a) oraz chorób współistniejących oraz w zależności od schematu terapeutycznego w zakresie bezpieczeństwa. W kolejnej części analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania GZR/EBR z technologiami opcjonalnymi z uwzględnieniem porównania bezpośredniego ze schematem leczenia SOF+PegIFN oraz porównania pośredniego metodą jakościową z OMB/PAR/RIT±DAS w populacji zakażonej GT1 i GT4 HCV.

W ramach analizy skuteczności zaprezentowano wyłącznie wyniki dla schematów dopuszczonych do stosowania w danej subpopulacji. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała wyniki dla wszystkich zarejestrowanych schematów terapeutycznych niezależnie od badanej subpopulacji (genotyp, wcześniejsza terapia i obecność marskości wątroby).

Wyniki z poszczególnych badań odnoszące się do poszczególnych schematów w rozbiciu na analizowane subpopulacje zostały przez wnioskodawcę uśrednione, a następnie przedstawione w ujęciu tabelarycznym. Dane nieskumulowane pochodzące z poszczególnych badań przedstawiono w Aneksach D, E, F i G AKL, natomiast w części głównej dokumentu przedstawiono wyłącznie dane zagregowane lub wyniki pojedynczych badań, jeżeli nie było możliwości ich kumulacji (w przypadku dostępności tylko jednego badania dla ocenianego punktu końcowego). W celu weryfikacji wiarygodności przeprowadzonych obliczeń wyniki uzyskane z kumulacji wnioskodawcy, w oparciu o odnalezione dowody naukowe, zostały zestawione z danymi pochodzącymi z analizy warstwowej, przeprowadzonej przez wnioskodawcę na danych surowych z badań rejestracyjnych, którą przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego Zepatier.

WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TERAPII SKOJARZONEJ GRAZOPREWIR/ELBASWIR

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonej GZR/EBR oraz jej wpływu na jakość życia pacjentów, uwzględniając wyłącznie zarejestrowane schematy terapeutyczne. W tabelach odnoszących się do skuteczności GZR/EBR, zestawiono ze sobą wyniki kumulacji przeprowadzonej przez wnioskodawcę z wynikami analizy warstwowej raportowanymi w charakterystyce produktu leczniczego Zepatier, opracowanej na podstawie niepublikowanych danych surowych z 6 badań klinicznych (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE, C-WORTHY oraz C-SURFER).

Odpowiedź wirusologiczna

W toku przeszukania systematycznego odnaleziono 10 badań oceniających remisję wirusologiczną zdefiniowaną jako brak wykrywalnego poziomu HCV RNA po upływie 12 lub 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR12 oraz SVR24).

GZR/EBR podawany przez 12 tyg. stanowi interwencję o wysokiej skuteczności, pozwalającą na uzyskanie SVR12 u 94%, 98% oraz 94% chorych zakażonych, odpowiednio HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4. Porównywalne wskaźniki skuteczności uzyskano dla remisji wirusologicznej ocenianej 24 tyg. po zakończeniu leczenia.

Analiza warstwowa potwierdziła wysoką efektywność ocenianej terapii niezależnie od obecności marskości wątroby, koinfekcji HIV, czy funkcji nerek. W grupie osób z zakażeniem GT4 HCV z marskością wątroby raportowano niższy odsetek SVR12 (83%) niż w populacji ogólnej, przy czym wartość ta została określona na niewielkiej liczbie próbie, przez co cechuje się większą niepewnością. Również w podgrupie chorych z wysokim wyjściowym poziomem wirerii nie stwierdzono istotnej redukcji odsetka osób uzyskujących SVR12. Niższą skuteczność 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR obserwowano w niewielkiej subpopulacji chorych zakażonych GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A warunkującymi ≥ 5 -krotną redukcję skuteczności EBR. W tej grupie chorych korzystną alternatywą wydaje się zastosowanie 16-tygodniowej terapii GZR/EBR wraz z równoczesnym podawaniem RBV, co pozwoliło na uzyskanie remisji wirusologicznej u wszystkich pacjentów z tej grupy chorych, przy czym z uwagi na małą liczebność próby uzyskany rezultat obarczony jest niepewnością.

Ogólne niepowodzenie wirusologiczne 12-tygodniowej terapii GZR/EBR wynosiło 5%, 1% oraz 4%, odpowiednio u chorych z GT1a, GT1b oraz GT4 i wynikało przede wszystkim z wystąpienia nawrotów po zakończeniu leczenia. Nawrót wirusologiczny raportowano u 4% pacjentów z zakażeniem GT1a i GT4 oraz u 1% chorych zakażonych GT1b. Znacznie wyższe ryzyko nawrotu po 12-tygodniowym leczeniu zaobserwowano natomiast w podgrupie chorych z GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A, a zwłaszcza wariantami genu warunkującymi ≥ 5 -krotną redukcję skuteczności EBR. Przełom wirusologiczny w trakcie leczenia obserwowano u pojedynczych pacjentów, a łączne ryzyko jego wystąpienia dla każdego z genotypów kształtowało się na poziomie poniżej 1%. W badaniach raportowano nieliczne przypadki reinfekcji i dotyczyły one chorych z GT1 HCV.

Tabela 26. Podsumowanie wyników dotyczących uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GZR/EBR w terapii dwulekowej i trójlekowej (analiza zbiorcza)

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
SVR12							
Ogółem	Kumulacja	1131/1188 (95)	600/638 (94)	527/538 (98)	78/83 (94)	55/58 (95)	8/8 (100)
	Analiza zbiorcza ChPL	784/831 (94)	483/519 (93)	301/312 (96)	61/65 (94)	55/58 (95)	8/8 (100)
Marskość (+)	Kumulacja	72/75 (96)	38/40 (95)	7/7 (100)	-	22/22 (100)	-
	Analiza zbiorcza ChPL	173/180 (96)	104/111 (94)	69/69 (100)	10/12 (83)	22/22 (100)	4/4 (100)
Marskość (-)	Kumulacja	363/376 (97)	91/97 (94)	55/57 (96)	9/10 (90)	31/31 (100)	-
	Analiza zbiorcza ChPL	611/651 (94)	379/408 (93)	232/243 (95)	51/53 (96)	33/36 (92)	4/4 (100)
NS5A (+)	Kumulacja ^a	NR	39/58 (67)	NR	NR	6/6 (100)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja ^c	NR	7/19 (37)	NR	NR	4/4 (100)	NR
	Analiza zbiorcza ChPL ^b		16/30 (53)			4/4 (100)	
HVL	Kumulacja	125/133 (94)	-	NR	-	-	-
	Analiza zbiorcza ChPL	-	348/381 (91)		34/36 (94)	46/49 (94)	5/5 (100)
LVL	Kumulacja	61/64 (95)	-	NR	-	-	-
	Analiza zbiorcza ChPL	-	135/138 (98)		27/29 (93)	9/9 (100)	3/3 (100)
HIV	Kumulacja	207/218 (95)	158/166 (95)	49/52 (94)	27/28 (96)	-	-
CKD 4/5	Kumulacja	212/224 (95) ^d	109/111 (98) ^d	102/103 (99) ^d	-	-	-
SVR24							
Ogólna	Kumulacja	698/740 (94)	359/385 (93)	257/263 (98)	61/64 (95)	-	-
EOT							
Ogólna	Kumulacja	284/286 (99)	92/94 (98)	71/71 (100)	9/10 (90)	-	-
Marskość (+)	Kumulacja	43/43 (100)	20/20 (100)	7/7 (100)	-	-	-
Marskość (-)	Kumulacja	165/167 (99)	70/72 (97)	60/60 (100)	9/10(90)	-	-
HVL	Kumulacja	90/90 (100)	-	NR	-	-	-
LVL	Kumulacja	16/16 (100)	-	NR	-	-	-
HIV	Kumulacja	28/30 (93)	20/22 (91)	8/8 (100)	-	-	-
CKD 4/5	Kumulacja	119/119 (100)	-	-	-	-	-

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Przełom wirusologiczny							
Ogółem	Kumulacja	3/1188 (<1)	3/638 (<1)	0/538 (0)	0/83 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
	Analiza zbiorcza ChPL	3/831 (4)	3/519 (1)	0/312 (0)	0/65 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
Marskość (+)	Kumulacja	0/75 (0)	0/40 (0)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
Marskość (-)	Kumulacja	2/376 (1)	2/97 (2)	0/57 (0)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
NS5A (+)	Kumulacja ^a	NR	1/58 (2)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja ^c	NR	1/19 (5)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja	NR	0/471 (0)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja	0/159 (0)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja	0/69 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja	2/218 (<1)	2/166 (1)	0/52 (0)	0/28 (0)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja	0/224 (0)	0/111 (0)	0/103 (0)	–	–	–
Nawrót							
Ogółem	Kumulacja	33/1188 (3)	28/638 (4)	5/538 (1)	3/83 (4)	0/58 (0)	0/8 (0)
	Analiza zbiorcza ChPL	27/831 (3)	23/519 (4)	4/312 (1)	2/65 (3)	–	–
Marskość (+)	Kumulacja	2/55 (4)	1/20 (5)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
Marskość (-)	Kumulacja	7/337 (2)	1/58 (2)	1/57 (2)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
NS5A (+)	Kumulacja ^a	NR	18/58 (31)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja ^c	NR	12/19 (63)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja	NR	7/471 (1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja	5/158 (3)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja	0/69 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja	4/218 (2)	4/166 (2)	0/52 (0)	1/28 (4)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja	3/224 (1)	2/111 (2)	1/103 (1)	–	–	–
Reinfekcja							
Ogółem	Kumulacja	2/1188 (<1)	1/638 (<1)	1/538 (<1)	0/83 (0)	0/58 (0)	0/8 (0)
Marskość (+)	Kumulacja	0/55 (0)	0/20 (0)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
Marskość (-)	Kumulacja	0/337 (0)	0/58 (0)	0/57 (0)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
NS5A (+)	Kumulacja ^a	NR	0/58 (0)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja ^c	NR	0/19 (0)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja	NR	1/471 (<1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja	0/184 (0)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja	0/74 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja	2/218 (<1)	1/166 (<1)	1/52 (2)	0/28 (0)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja	0/224 (0)	0/111 (0)	0/103 (0)	–	–	–

Populacja	Źródło danych	GZR/EBR12				GZR/EBR16+RBV	
		GT1 łącznie	GT1a	GT1b	GT4	GT1a	GT4
Niepowodzenie wirusologiczne							
Ogółem	Kumulacja	38/1188 (3)	32/638 (5)	6/538 (1)	3/83 (4)	0/58 (0)	0/8 (0)
Marskość (+)	Kumulacja	2/55 (4)	1/20 (5)	0/7 (0)	–	0/22 (0)	–
Marskość (-)	Kumulacja	9/337 (3)	3/58 (5)	1/57 (2)	0/10 (0)	0/31 (0)	–
NS5A (+)	Kumulacja ^a	NR	19/58 (33)	NR	NR	0/6 (0)	NR
NS5A >5xEBR	Kumulacja ^c	NR	12/19 (63)	NR	NR	0/4 (0)	NR
NS5A (-)	Kumulacja	NR	7/471 (1)	NR	NR	0/49 (0)	NR
HVL	Kumulacja	5/133 (4)	–	NR	–	–	–
LVL	Kumulacja	0/64 (0)	–	NR	–	–	–
HIV	Kumulacja	8/218 (4)	7/166 (4)	1/52 (2)	1/28 (4)	–	–
CKD 4/5	Kumulacja	3/224 (1)	2/111 (2)	1/103 (1)	–	–	–

a) Dowolny wariant polimorfizmu NS5A występujący w pozycji: 28,30, 31, 58 lub 93.

b) Warianty polimorfizmu NS5A takie jak: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N.

c) Warianty NS5A skutkujące pięciokrotnym wzrostem oporności elbaswiru, w tym M/L28A/T, Q/R30H/K/R, L31M/V, H58D lub Y93C/H/N.

d) Niespójność pomiędzy wynikiem łącznym oraz wynikami cząstkowymi wynika z odmiennych metod analizy statystycznej.

Jakość życia

Zmianę jakości życia względem wartości wyjściowych na skutek terapii GZR/EBR raportowano w dwóch badaniach klinicznych (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION). W obu pracach do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusze SF-36, EQ5D-VAS, FACIT, CLDQI oraz WPAI. Informacje opisujące założenia wykorzystanych kwestionariuszy i skal oceny jakości życia przedstawiono w Aneksie w AKL wraz z wartościami odpowiadającymi minimalną istotnej różnicy (MID, ang. *minimal important difference*) oraz walidacją w populacji HCV.

W obu badaniach w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wykazano znamiennej statystycznie poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza CLDQ-HCV, dedykowanego dla pacjentów z pWZW-C. Istotną statystycznie korzyść odnotowano w odniesieniu do domen odnoszących się do aktywności życiowej, reakcji emocjonalnych, nerwowości, objawów ogólnych, jak również w odniesieniu do całkowitej oceny wg kwestionariusza CLDQI-HCV. W obu pracach po terapii GZR/EBR wykazano również poprawę produktywności oraz aktywności chorych mierzonych za pomocą kwestionariusza WPAI oraz znamiennej statystycznie redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F. Dodatkowo, po zastosowaniu ocenianej terapii odnotowano również poprawę użyteczności stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ5D (C-EDGE TN), jak i poprawę w domenach kwestionariusza SF-36 odnoszących się do ogólnej oceny zdrowia (C-EDGE COINFECTION), witalności (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION), całkowitego zdrowia fizycznego (C-EDGE COINFECTION) oraz psychicznego (C-EDGE TN).

Tabela 27. Zmiany jakości życia względem wartości przed leczeniem u pacjentów leczonych GZR/EBR12

Domena	C-EDGE CO-INFECTION		C-EDGE TN	
	TW + FU [tyg]	Δ^a [95% CI]	TW + FU [tyg]	Δ^a [95% CI]
CLDQ-HCV^{bd}				
Aktywność życiowa	12 + 24	0,72 [0,42; 1,02]	12 + 12	0,57 [0,37; 0,77]
Reakcje emocjonalne		0,64 [0,33; 0,95]		0,46 [0,30; 0,63]
Nerwowość		0,99 [0,66; 1,31]		0,76 [0,59; 0,93]
Objawy ogólne		0,59 [0,25; 0,92]		0,33 [0,13; 0,53]
Wynik całkowity		0,74 [0,45; 1,02]		0,53 [0,37; 0,69]
WPAI^c				
Upośledzenie produktywności pracy	12 + 24	-8,17% [-12; -4,22]	12 + 12	-6,29% [-8,83; -3,96]
Upośledzenie aktywności		-0,98% [-4,87; -2,77]		-2,72% [-5; -0,45]
FACIT-F^b				
Zmęczenie	12 + 24	1,77 [0,43; 3,07]	12 + 12	1,7 [0,78; 2,66]
EQ5D-VAS^b				
Ogółem	12 + 24	1,77 [-0,42; 3,98]	12 + 12	3,61 [1,44; 4,56]
SF-36^b				
PF	12 + 24	1,68 [-1,55; 4,9]	12	0,55 [-1,76; 2,96]
RLP		3,29 [0,00; 6,15]	12	1,26 [-1,36; 3,87]
BP		2,65 [-0,65; 5,87]	12	-1,46 [-3,67; 0,85]
GH		3,85 [1,10; 6,40]	12	1,46 [-0,25; 3,47]
VT		4,77 [2,06; 7,48]	12	2,26 [0,05; 4,77]
SC		1,74 [-1,94; 5,16]	12	1,66 [-0,55; 4,18]
RLM		1,35 [-2,65; 5,23]	12	2,36 [-0,35; 4,77]
MH		-0,97 [-3,68; 1,81]	12	1,76 [-0,05; 3,67]
PCS		1,47 [0,53; 2,38]	12 + 12	0,60 [-0,07; 1,39]
MCS		0,30 [-1,26; 1,86]	12 + 12	1,78 [0,75; 2,78]

Dane zostały czytane z wykresów; wartości istotnie statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką; BP – odczuwanie bólu (ang. *bodily pain*); CLDQ – kwestionariusz jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby z powodu WZW typu C (ang. *chronic liver disease questionnaire – hepatitis C*); EQ5D – kwestionariusz europejski oceny jakości życia (ang. *euro-quality of life questionnaire*); FACIT-F – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. *functional assessment of chronic illness therapy questionnaire*); FU – czas trwania okresu obserwacji; GH – ogólne poczucie zdrowia (ang. *general health*); MCS – całkowite zdrowie psychiczne (ang. *mental component summary*); MH – zdrowie psychiczne (ang. *mental health*); PCS – całkowite zdrowie fizyczne (ang. *physical component summary*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RLM – ograniczenie emocjonalne w pełnieniu ról (ang. *role limitation mental*); RLP – ograniczenie fizyczne w pełnieniu ról (ang. *role limitation physical*); SC – funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*); SF-36 – kwestionariusz do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia (ang. *36-items short-form health survey*); TW – czas trwania terapii; VAS – wizualno-analogowa skala kwestionariusza EQ5D (ang. *visual analogue scale*); VT – vitalność (ang. *vitality*); WPAI – kwestionariusz do oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego (ang. *work productivity and activity impairment*)

a) Średnia zmiana od wartości wyjściowych.

b) Wynik dodatni świadczy o poprawie jakości życia.

c) Wyższa ocena świadczy o pogorszeniu jakości życia.

d) Kwestionariusz wypełnili jedynie pacjenci leczeni w ośrodkach na terenie USA.

Dodatkowo, w dwóch badaniach (C-SURFER i C-EDGE TN) przeprowadzono porównawczą ocenę jakości życia pomiędzy ramieniem GZR/EBR oraz PLC. W badaniu C-EDGE TN po 4 tygodniach od zakończenia terapii chorzy otrzymujący aktywne leczenie w porównaniu z grupą PLC raportowali poprawę w odniesieniu do ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról (MD = 5,0 [0,2; 9,8]), ogólnego poczucia zdrowia (MD = 4,9 [1,3; 8,6]), funkcjonowania społecznego (MD = 7,0 [2,4; 11,6]) ocenianych za pomocą kwestionariusza SF-36, jak również poprawę ogólnej

użyteczności stanu zdrowia według oceny EQ5D-VAS. Z kolei w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia pacjenci otrzymujący GZR/EBR w porównaniu z PLC raportowali lepszą ocenę całkowitego zdrowia psychicznego (MD = 2,3 [0,3; 4,4]) oraz funkcjonowania społecznego (MD = 7,3 [2,5; 12,0]) w oparciu o pomiar z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy aktywną formą terapii oraz PLC w odniesieniu do oceny jakości życia wg kwestionariuszy FACIT-F oraz CLDQ-HCV, jak również w zakresie produktywności ocenianej wg kwestionariusza WPAI.

W badaniu C-SURFER oceniającym pacjentów z CKD 4-5 porównanie GZR/EBR z PLC przedstawiono jedynie w formie graficznej bez możliwości ilościowej oceny nasilenia efektu. Numeryczną przewagę GZR/EBR nad PLC po 12 tygodniach od zakończenia leczenia przedstawiono w odniesieniu do następujących domen kwestionariusza SF-36: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, zdrowie psychiczne. Z kolei numeryczną przewagę PLC stwierdzono w odniesieniu do funkcjonowania społecznego oraz ograniczeń emocjonalnych w pełnieniu ról.

WYNIKI PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO TERAPII SKOJARZONEJ GZR/EBR Z AKTUALNIE DOSTĘPNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI

Porównanie skuteczności GZR/EBR z SOF

Wyniki badania RCT (C-EDGE H2H) bezpośrednio porównującego terapię skojarzoną GZR/EBR względem schematu trójlekowego z wykorzystaniem SOF, PegIFN oraz RBV w łącznej populacji osób zakażonych GT1/4 HCV wykazały istotną statystycznie przewagę GZR/EBR nad komparatorem w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Przewagę GZR/EBR wykazano również w analizie warstwowej u pacjentów z: zakażeniem GT1b HCV, marskością i brakiem marskości wątroby oraz wysokim wyjściowym poziomem wirerii. W podgrupie chorych zakażonych GT1a HCV obie terapie prowadziły do uzyskania SVR12 u wszystkich pacjentów. Z kolei u osób z GT4 HCV terapia GZR/EBR charakteryzowała się numerycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania SVR12, przy czym wynik nie uzyskał istotności statystycznej, co może być związane z niewielką liczebnością tej podgrupy.

W ramieniu osób otrzymujących GZR/EBR nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego. Tymczasem w grupie leczonej SOF+PegIFN+RBV odsetek osób z niepowodzeniem wynosił 9%, a analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badania zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych zakażonych GT1b HCV.

W obu grupach odnotowano pojedyncze przypadki utraty z badania. Szczegółowe wyniki C-EDGE H2H zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Analiza skuteczności dla porównania schematu GZR/EBR12 z SOF w terapii dodanej do PegIFN i RBV w populacji pacjentów zakażonych GT1 i GT4 HCV (porównanie bezpośrednie)

Populacja	GT	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
		GZR/EBR12	SOF+RBV+PegIFN		
SVR12					
Ogółem	1a	18/18 (100)	17/17 (100)	1,00 [0,90; 1,12]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]
	1b	104/105 (99)	94/104 (90)	1,10 [1,03; 1,17]	NNT = 12 [7; 38]
	4	6/6 (100)	3/5 (60)	1,59 [0,79; 3,23]	RD = 0,40 [-0,04; 0,84]
	1/4	128/129 (99)	114/126 (90)	1,10 [1,03; 1,16]	NNT = 12 [8; 30]
Marskość (+)	1/4	22/22 (100)	16/21 (76)	1,30 [1,02; 1,67]	NNT = 5 [3; 22]
Marskość (-)	1/4	106/107 (99)	98/105 (93)	1,06 [1,01; 1,12]	NNT = 18 [10; 161]
HVL	1/4	89/90 (99)	69/81 (85)	1,16 [1,06; 1,27]	NNT = 8 [5; 18]
LVL	1/4	39/39 (100)	45/45 (100)	1,00 [0,95; 1,05]	RD = 0,00 [-0,05; 0,05]
Niepowodzenie terapii					
Ogółem	1a	0/18 (0)	0/17 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1b	0/105 (0)	9/104 (9)	0,05 [0,003; 0,88]	NNH = 11 [6; 33]

Populacja	GT	n/N (%)		RB/RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
		GZR/EBR12	SOF+RBV+PegIFN		
	4	0/6 (0)	2/5 (40)	0,17 [0,01; 2,92]	RD = -0,40 [-0,84; 0,04]
	1/4	0/129 (0)	11/126 (9)	0,04 [0,003, 0,71]	NNH = 11 [7, 27]
Utrata z badania lub okresu obserwacji					
Ogółem	1a	0/18 (0)	0/17 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1b	1/105 (1)	1/104 (1)	0,99 [0,06; 15,63]	RD = -0,0001 [-0,03; 0,03]
	4	0/6 (0)	0/5 (0)	0 vs 0	0 vs 0
	1/4	1/129 (1)	1/126 (1)	0,98 [0,06; 15,45]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]

GT – genotyp HCV; HVL – wysoki poziom wyjściowej wirerii (HCV RNA >800 000 IU/ml); LVL – niski poziom wyjściowej wirerii (HCV RNA ≤800 000 IU/ml); TE – pacjenci wcześniej leczeni; TN – pacjenci dotychczas nieleczeni.

WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO GZR/EBR Z OMB/PAR/RIT ± DAS

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że jako że analiza ma charakter porównania pośredniego jakościowego, to nie było możliwe statystyczne porównanie wyników.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o badania najwyższej wiarygodności (RCT) wskazują, iż odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie były zbliżone między grupami.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT1a HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku rybawiryny prowadziła do uzyskania SVR12 u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku 12-24 tygodniowego leczenia skojarzonego z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS oraz rybawiryny (93% vs 94-96%). Podobną efektywność porównywanych schematów obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów z marskością wątroby, jak i w subpopulacji nieobciążonej marskością. Wyniki jednego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 98% chorych zakażonych GT1a HCV z zaawansowaną chorobą nerek, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT1b HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku RBV pozwalała na uzyskanie SVR u 98% chorych, tj. zbliżone wartości jak leczenie skojarzone z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS z lub bez RBV (99%) o tej samej długości trwania. Analiza warstwowa na podstawie ograniczonej liczby pacjentów nie wykazała wpływu wyrównanej marskości wątroby na skuteczność 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR. W jednej z prac SVR12 raportowano u wszystkich 7 chorych z wyrównaną marskością wątroby leczonych za pomocą GZR/EBR. Wyniki pojedynczego badania wskazują, iż GZR/EBR pozwalał na uzyskanie SVR u 99% chorych z zakażeniem GT1b z zaawansowaną chorobą nerek, natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.

W ogólnej **populacji chorych z zakażeniem GT4 HCV** 12-tygodniowa terapia GZR/EBR bez dodatku rybawiryny pozwalała na uzyskanie SVR u 93% chorych i tym samym nie różniła się znacząco pod względem skuteczności od terapii skojarzonej z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT z RBV trwającej 12 tygodni (98%). Ograniczone dowody naukowe mogą wskazywać na numerycznie niższą skuteczność GZR/EBR w podgrupie chorych z marskością w porównaniu do zawierającego rybawirynę 12-tygodniowego leczenia z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT+RBV (97%).

Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do skuteczności wirusologicznej (SVR12) w zależności od populacji i zastosowanej terapii

Genoty p	Populacja	GZR/EBR12	GZR/EBR+RBV16	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +RBV12
1a	OGÓLEM	93% 6 badań (N=488)	95% 1 badanie (N=58)	96%^e 6 badań (N=708)	94%^e 2 badania (N=127)	NR	NR
	Marskość (+)	95% 2 badania (N=40)	100% 1 badanie (N=22)	NR	94%^e 2 badania (N=127)		

Genotyp	Populacja	GZR/EBR12	GZR/EBR+RBV16	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV12	OMB/PAR/RIT +DAS+RBV24	OMB/PAR/RIT +DAS12	OMB/PAR/RIT +RBV12
	Marskość (-)	93% 2 badania (N=91)	100% 1 badanie (N=31) ^b	96%^e 6 badań (N=708)	NR		
	NS5A (+)	65% 5 badań (N=48)	100% 1 badanie (N=6)	–	–		
	NS5A >5xEBR	27% 2 badania (N=15) ^d	100% 1 badanie (N=4)	–	–		
	NS5A (-)	99% 5 badań (N=341)	100% 1 badanie (N=49)	–	–		
	HVL	91% dane z ChPL (N=381)	94% dane z ChPL (N=49)	–	–		
	LVL	98% dane z ChPL (N=138)	100% dane z ChPL (N=9)	–	–		
	HIV	86% 1 badanie (N=22)	–	96%^e 1 badanie (N=25)	83%^e 1 badanie (N=6)		
	CKD 4-5	98% 1 badanie (N=111)	–	–	–		
1b^a	OGÓŁEM	98% 7 badań (N=490)	NR	NR	NR	99% 3 badania (N=383)	NR
	Marskość (+)	100% 1 badanie (N=7)				–	
	Marskość (-)	96% 2 badania (N=53)				99% 3 badania (N=383)	
	HIV	87% 1 badanie (N=8)				–	
	CKD 4-5	99% 1 badanie (N=103)				–	
4	OGÓŁEM	93% 5 badań (N=55)	100% 1 badanie (N=8)	NR	NR	NR	98% 3 badania (N=181)
	Marskość (+)	83% dane z ChPL (N=12)	100% dane z ChPL (N=4)				97% 2 badania (N=90)
	Marskość (-)	90% 1 badanie (N=10) ^c	100% dane z ChPL (N=4)				100% 1 badanie (N=91)
	HVL	94% dane z ChPL (N=36)	100% dane z ChPL (N=5)				100% 1 badanie (N=67)
	LVL	93% dane z ChPL (N=29)	100% dane z ChPL (N=3)				100% 1 badanie (N=24)

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CKD 4-5 – przewlekła choroba nerek w stadium 4. lub 5.; HVL – wysoki poziom wirerii, HCV RNA >800 000 IU/ml; LVL – niski poziom wirerii, HCV RNA ≤800 000 IU/ml; NR – schemat niezarejestrowany w danej populacji; NS5A >5xEBR – polimorfizm genu NS5A powodujący 5-krotne zwiększenie oporności elbaswiru (EBR).

a) U pacjentów z genotypem 1b HCV nie prezentowano danych w zależności od wyjściowej wirerii, ze względu na brak wskazań rejestracyjnych co do wymogu pomiaru HCV RNA u pacjentów z GT1b.

b) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (100% vs 92%), różnica wynika z rodzaju analizy danych (PP) w dostępnych publikacjach.

c) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (90% vs 96%), różnica wynika z braku dostępności danych.

d) Odnotowano różnicę względem odsetka pacjentów wyekstrahowanych z dostępnych źródeł, a prezentowanych w ChPL (37% vs 53%), różnica wynika z braku dostępności danych.

e) W tym badaniu TOURQUISE I, gdzie włączano pacjentów z genotypem innym niż 1a, przy czym odsetek pacjentów z HCV GT1a wynosił 89%.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawione przez Wnioskodawcę wyniki porównania bezpieczeństwa ocenianej interwencji jak i technologii opcjonalnej wskazują na to, że schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Korzystniejszy pod względem oceny ryzyka działań niepożądanych wydaje się być schemat podstawowy obejmujący 12-tygodniowe leczenie GZR/EBR bez RBV, który zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecany jest u większości pacjentów zakażonych GT1 oraz GT4 HCV. Wyjątek stanowią osoby z wysokim wyjściowym poziomem wirerii lub z obecnością specyficznych polimorfizmów genu NS5A (dotyczy GT1a), u których zalecana jest 16-tygodniowa terapia GZR/EBR z dodatkiem RBV.

Schemat GZR/EBR w porównaniu z komparatorami charakteryzował się numerycznie najniższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (68% vs 72–91%), zmęczenia (15% vs 18–46%), bólu głowy (17% vs 24–30%), nudności (8% vs 8–20%), świądu (2% vs 6–17%), biegunki (5% vs 10–16%), anemii (<1% vs <1–10%) oraz wysypki (3% vs 3–15%). Z kolei wartości ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów o ciężkim nasileniu, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu były zbliżone pomiędzy GZR/EBR12 oraz pozostałymi ocenianymi schematami terapii.

Alternatywny schemat podawania GZR/EBR przez 16 tygodni wraz z RBV w zestawieniu z leczeniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z RBV (z lub bez DAS) cechowały się zbliżonymi wartościami ryzyka działań niepożądanych ogółem (90% vs 85–91%), a ewentualne rozbieżności pomiędzy oszacowaniami odnoszącymi się do poszczególnych zdarzeń z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają niepewności oceny, wynikające z ograniczonych liczebnie prób.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę zgonów odnotowanych w przebiegu uwzględnionych w analizie wnioskodawcy badań dla terapii GZR/EBR 12-tygodniowej oraz 16-tygodniowej. W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki prezentowane po najdłuższym okresie obserwacji. W przypadku rozbieżności pomiędzy danymi z jednakowego okresu obserwacji raportowanymi w różnych doniesieniach naukowych prezentowano wartość gorszą. W przypadku badań C-EDGE TN, C-EDGE IBLD oraz C-SURFER porównujących GZR/EBR podawany w schemacie intensywnej terapii (ramię ITG) lub terapii odroczonej tj. podawanej po wcześniejszym leczeniu placebo (ramię DTG), dane kumulowano dla obu ramion (ITG+DTG). Wyniki dla ramienia DTG prezentowano wyłącznie dla okresu z aktywnym leczeniem. Ponadto, w kumulacji danych w badaniu C-SURFER uwzględniono również ramię z oceną farmakokinetyki (PK), w którym GZR/EBR stosowano równocześnie z intensywną terapią (ITG).

Tabela 30. Wystąpienie AE ogółem dla preparatu Zepatier (schematy: GZR/EBR 12 lub GZR/EBR/RBV 16).

Zdarzenie niepożądane	Badanie (ramiona)	GZR/EBR 12		GZR/EBR 16	
		FU (tyg.)	n/N (%)	FU (tyg.)	n/N (%)
Zgon	C-EDGE COINFECTION	36	0/218 (0)	-	-
	C-EDGE IBLD (ITG)	12	0/107 (0)	-	-
	C-EDGE TE	36	1/105 (1) ^a	40	0/106 (0)
	C-EDGE TN (ITG +DTG)	36	2/419 (<1) ^c	-	-
	C-SALT A	36	0/10 (0)	-	-
	C-SCAPE	14	0/19 (0)	-	-
	C-SURFER (ITG+DTG+PK)	36	7/235 (3) ^b	-	-
	C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13)	36	0/136 (0)	-	-
	Kawada 2015	16	0/31 (0)	-	-
	Analiza zbiorcza wnioskodawcy	12-36	10/1280 (1)	40	0/106 (0)

- a) pacjent zakończył leczenie przed 4 tygodniem, 22 dni po zaprzestaniu leczenia nastąpił zgon z powodu chłoniaka, uznany przez badaczy za niezwiązany z leczeniem;
- b) po 14 tyg. leczenia w ramieniu ITG odnotowano 1 zgon z powodu zatrzymanie krążenia i oddychania, natomiast w ramieniu DTG 4 zgony z powodu: komplikacji po angiografii (w tym krwawienie pozabiegowe), wstrząsu septycznego wywołanego bakterią *Klebsiella pneumoniae*, operacji tętniaka oraz jeden bez podanej przyczyny zgonu. Dwa dodatkowe zgony w ramieniu DTG odnotowano po zakończeniu aktywnego leczenia (wstrząs septyczny i przewlekła niewydolność nerek);
- c) uznane za niezwiązane z leczeniem, przyczyny: przepuklina rozworu przełykowego i arytmia komorowa

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) zamieszczonych w *ChPL Zepatier* należały: ból głowy i zmęczenie. Do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należały: zmniejszony apetyt, bezsenność, niepokój, depresja, zawroty głowy, nudności, biegunka, zaparcia, ból w górnej części jamy brzusznej, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, łysienie, ból stawów, ból mięśni, osłabienie i drażliwość.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg *ChPL Zepatier*:

W *ChPL Zepatier* wymienione zostały ostrzeżenia dotyczące następujących zagrożeń:

- Zwiększenie aktywności AIAT
Wykazano, iż częstość występowania późnego zwiększenia aktywności AIAT podczas leczenia jest bezpośrednio związana z ekspozycją na grazoprewir w osoczu. Podczas badań klinicznych z zastosowaniem Zepatier z rybawiryną lub bez rybawiryny, u $< 1\%$ pacjentów wykazano zwiększenie aktywności AIAT z poziomu wartości prawidłowych do ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy.
- Aktywność swoista genotypowo
Nie wykazano skuteczności i nie zaleca się leczenia Zepatier w zakażeniu genotypami 2,3,5 i 6 HCV.
- Ponowne leczenie
Nie wykazano skuteczności Zepatier u pacjentów wcześniej leczonych tym produktem, albo produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy, co Zepatier.
- Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie Zepatier z inhibitorami OATP1B, induktorami CYP3A lub P-gp oraz z silnymi inhibitorami CYP3A.
- Stosowanie Zepatier przy jednoczesnym zakażeniu HCV i HBV;
Brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu w tej grupie chorych.
- Stosowanie Zepatier u dzieci i młodzieży
Produkt nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak badań dotyczących jego profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie chorych.

Wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Zepatier oraz substancji czynnych zawartych w produkcie (grazoprewir i elbaswir) uzyskane z przeszukania stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA), do 26 września 2016 roku.

W dniu 14.02.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na powyższych stronach internetowych. Na stronach URPL oraz MHRA nie znaleziono żadnych informacji dotyczących leku Zepatier oraz zawartych w nim substancji aktywnych.

Na stronie FDA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa z października 2016 r. dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby lub śmierci w przypadku pacjentów z reaktywacją WZW B przyjmujących leki z grupy DAA (DAA są stosowane w leczeniu WZW C). FDA zaleca przed rozpoczęciem leczenia lekami z grupy DAA badanie pacjentów pod kątem zakażenia HBV oraz monitorowanie w trakcie leczenia nosicieli HBV pod kątem reaktywacji i zaostrzeń.

Na stronie EMA również odnaleziono komunikat bezpieczeństwa dotyczący zastosowania leków DAA w WZW C. Podobnie jak FDA, EMA zaleca przed włączeniem terapii lekami z grupy DAA przebadanie pacjentów pod kątem obecności wirusa HBV, a następnie w trakcie leczenia monitorowanie nosicieli pod kątem reaktywacji oraz zaostrzeń. Zgodnie z raportem EudraVigilance, u 150 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane podczas terapii preparatem Zepatier (dane styczeń 2017). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (53 przypadki), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (29 przypadków) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (30 przypadków).

4.3. Komentarz Agencji

Poniżej zamieszczono zestawienie odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych wraz z wynikami. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych. Wyniki odnalezionych opracowań wydają się zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy.

Tabela 31. Przeglądy systematyczne odnalezione przez wnioskodawcę.

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Banerjee 2016	<p>Populacja docelowa: WZW-C</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, FDA surveillance studies</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania II i III fazy</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT +/- DAS (Viekirax, Exviera) SOF/LDV (Harvoni) SOF (Sovaldi) SMV / ASA / DCV / LDV</p>	bd / bd	Bezpieczeństw o (AEs)	<p>Wstępne wyniki badań dla schematu GZR/EBR są obiecujące – wskazują na efektywność i bezpieczeństwo oraz brak nietypowych działań niepożądanych, niezależnie od czasu trwania terapii i obecności wyrównanej marskości wątroby. Najczęściej raportowane AE dla GZR/EBR to: zmęczenie, ból głowy, nudności, które raportowano z porównywalną częstością w grupie stosującej GZR/EBR oraz w grupie przyjmującej placebo.</p>
Ferreira 2016	<p>Populacja docelowa: przewlekła infekcja HCV o GT1-6</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed/Medline, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT+D AS SOF/VLP SOF SOF/LDV ASA+DCV</p>	51 / 13 089	Bezpieczeństw o (AEs, SAE)	<p>Terapia skojarzona GZR/EBR jest bezpieczniejsza w odniesieniu do częstości występowania AE niż terapia OMB/PAR/RIT+DAS+RBV oraz terapia SOF+RBV a także SOF/VLP/RBV. Nie odnotowano różnic w częstości występowania SAE dla ocenianych interwencji.</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Kohli 2016	<p>Populacja docelowa: WZW-C z zaawansowaną CKD stopnia IV i V</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, referencje odnalezionych badań (2014-2016)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania obserwacyjne</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> OMB/PAR/RIT + DAS SOF/SMV DCV/ASA SOF+RBV SOF/LDV SOF/DCV</p>	9 / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Kombinacja GZR/EBR posiada najbardziej wiarygodne dowody skuteczności u pacjentów zakażonych HCV z zaawansowaną CKD. W przedmiotowej populacji 12-tygodniowa terapia schematem GZR/EBR pozwalała uzyskać SVR12 u 94,8% chorych, bez dodatkowych AE. Skuteczność schematu porównywalna jest do wyników osiąganych w populacji mniej obciążonej (bez CKD).</p>
Majumdar 2016	<p>Populacja docelowa: WZW-C z marskością wątroby</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Badania II i III fazy</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) SOF/LDV (Harvoni) SMV / DCV / ASA / VLP / BOC / TVR</p>	bd / bd	Efektywność kliniczna (SVR)	<p>W przeprowadzonych badaniach SVR wśród pacjentów leczonych GZR/EBR wynosił ≥89%. Wśród pacjentów zakażonych HCV GT1, z marskością wątroby oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, leczonych schematem GZR/EBR/RBV 94% osiągnęło SVR24.</p>
Papudesu 2016	<p>Populacja docelowa: WZW-C</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE i Cochrane Library (styczeń 2005–marzec 2016), referencje odnalezionych badań</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> GZR</p>	bd (34 publ kacje) / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Terapia skojarzona GZR/EBR cechuje się doskonałą skutecznością, bezpieczeństwem oraz tolerancją wśród pacjentów zakażonych HCV o różnych genotypach zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, z i bez marskości wątroby. Ponadto korzyści w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa odnotowano w grupie pacjentów z chorobami nerek, zwłaszcza ze schyłkową chorobą nerek i/lub osób hemodializowanych.</p>
Smolders 2016	<p>Populacja docelowa: WZW-C z marskością wątroby i/lub niewydolnością nerek</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov, referencje włączonych badań, EMA, FDA (10.2015)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / TVR / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Terapia GZR/EBR±RBV wydaje się być skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów z HCV GT 1 i marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha. SVR osiągnęło >90% pacjentów. U pacjentów z marskością wątroby w stopniu B konieczne może być zmienione dawkowanie, ale badania wskazują, iż EOT osiąga 100%. Do najczęściej raportowanych AE w tak zdefiniowanej populacji należy zmęczenie (30% pts), bóle głowy (20%), bóle stawów (17%).</p> <p>W populacji pacjentów z GFR <29 ml/min zakażonych HCV GT1 terapia GZR/EBR pozwala uzyskać SVR u niemal 95% pacjentów. Najczęściej obserwuje się bóle głowy (17% pts), nudności (15%) i zmęczenie (10%).</p>

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts.	Punkty końcowe	Wnioski
Sorbera 2016	<p>Populacja docelowa: pWZW-C z niewydolnością nerek lub ESRD</p> <p>Przeszukane bazy: FDA, rekomendacje AASLD/IDSA/IAS-USA oraz EASL (sekcje dotyczące pacjentów z niewydolnością nerek), abstrakty zaprezentowane na konferencjach AASLD (2014) i EASL (2015)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania I-II fazy oceniające farmakokinetykę, badania dotyczące DAA drugiej generacji aktualnie zatwierdzonych przez FDA</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF/ SMV/ LDV/ DCV/ OMB/PAR/RIT</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Dane dla DAA drugiej generacji zatwierdzonych przez FDA (SMV, LDV, PAR, OMB, DAS i DCV) sugerują bezpieczeństwo ich stosowania w populacji pacjentów z ESRD. Skuteczność i bezpieczeństwo SOF pozostaje nadal niepewne, jednak istnieją obecnie dane wspierające dostosowanie dawki u pacjentów z GFR <30 ml/min. Terapie skojarzona GZR/EBR i DCV/ASV/BVB są obiecującymi opcjami u chorych z ESRD. Zgodnie z wynikami badań 99% pacjentów z niewydolnością nerek uzyskuje SVR12 po zastosowaniu GZR/EBR.</p>
Fabrizi 2015	<p>Populacja docelowa: WZW-C z niewydolnością nerek i/lub ESRD</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov (2015)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / BOC / TVR / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>12-tygodniowa terapia GZR/EBR q.d. wydaje się być skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów z HCV o genotypie 1 z zaawansowaną CKD. SVR12 osiągnęło 99% pacjentów, którzy ukończyli leczenie. SAEs wystąpiły u 14% pacjentów leczonych GZR/EBR.</p>
Maruyama 2015	<p>Populacja docelowa: WZW-C z zaawansowaną CKD stopnia IV i V</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Google/Google Scholar, ClinicalTrials.gov (maj 2015)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p><u>GZR/EBR</u> SOF (Sovaldi) OMB/PAR/RIT + DAS (Viekirax, Exviera) LDV / SMV / DCV</p>	bd / bd	Skuteczność i bezpieczeństwo	<p>Kombinacja GZR/EBR posiada najbardziej wiarygodne dowody skuteczności u pacjentów zakażonych HCV z zaawansowaną CKD. W populacji z CKD stopnia IV lub V zakażonej HCV GT1 lub 4 terapia schematem GZR/EBR przez 12 tygodni pozwalała uzyskać SVR u 94% chorych. GZR/EBR jest terapią bezpieczną, wydalaną z moczem w <1%. Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, ESRD oraz hemodializowani nie wymagają modyfikacji dawek leku.</p>

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

GZR/EBR vs OMB/PAR/RIT + RBV + DAS (genotyp 1a)

GZR/EBR vs OMB/PAR/RIT + DAS (genotyp 1b)

GZR/EBR vs OMB/PAR/RIT + RBV (genotyp 4)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horizont czasowy

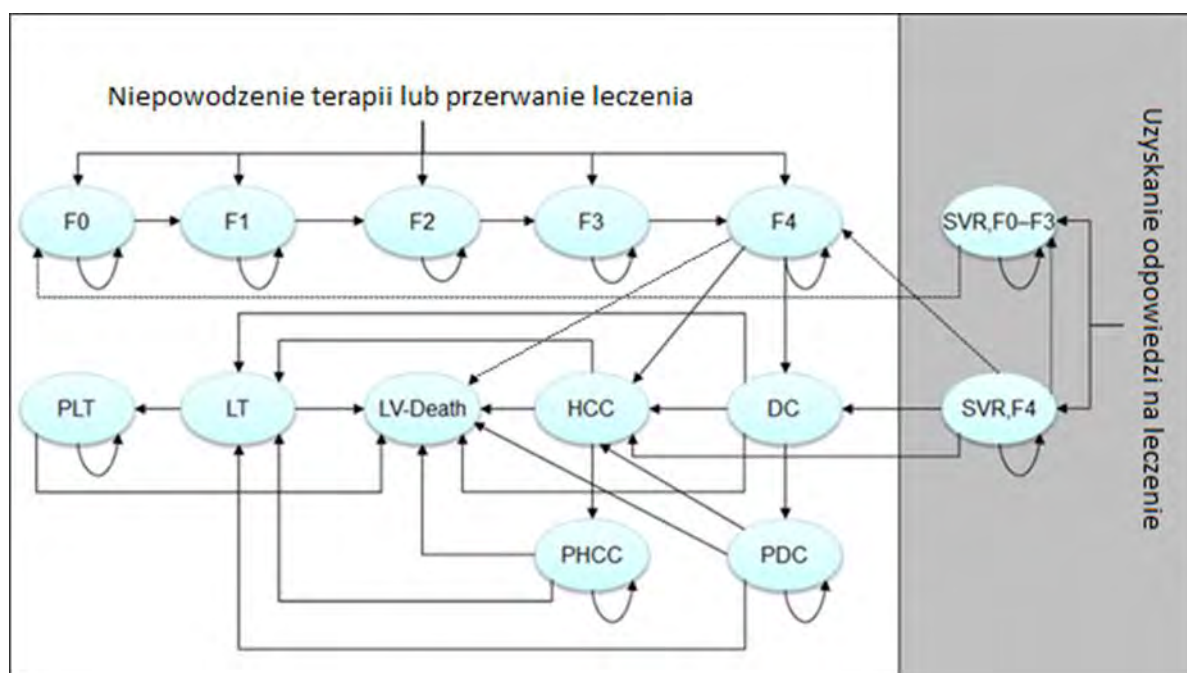
Dożywotni

Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia wnioskodawca przedłożył opracowany w programie MS Excel model centralny, który dostosowano do warunków polskich.

Dostarczony przez wnioskodawcę model był kohortowym modelem Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok.

Zgodnie ze strukturą modelu, pacjent w danym stadium włóknienia wątroby może przejść do bardziej zaawansowanego stadium lub pozostać w stanie, w którym się znajduje. Jeśli pacjent osiągnie odpowiedź SVR w stanie F0-F3, traktowany jest jako wyleczony. U pacjentów z marskością wątroby może rozwinąć się niewyrównana marskość wątroby (DC) i rak wątrobowokomórkowy (HCC). Po osiągnięciu któregoś z tych dwóch stanów, pacjent może wymagać transplantacji wątroby, co również zostało uwzględnione w strukturze modelu. Model uwzględnia również podwyższone ryzyko zgony z przyczyn wątrobowych u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym oraz po transplantacji wątroby. W przypadku pozostałych pacjentów uwzględniona jest śmiertelność ogólna.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa uwzględnionego w analizie

Stany zdrowia uwzględnione w modelu:

F0 – F4: włóknienie wątroby w stadium F0 – F4, brak osiągniętej odpowiedzi SVR;
SVR, F0 – F3: włóknienie wątroby w stadium F0 – F4, uzyskanie odpowiedzi SVR;

DC: niewyrównana marskość wątroby – pierwszy rok

PDC: niewyrównana marskość wątroby – kolejne lata

HCC: rak wątrobowokomórkowy – pierwszy rok

PHCC: rak wątrobowokomórkowy – kolejne lata

LT: przeszczep wątroby – pierwszy rok

PLT: przeszczep wątroby – kolejne lata

LV-death: zgon związany z WZW-C

All-cause death: zgon z przyczyn ogólnych

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów (wiek, rozkład włóknienia wątroby, odsetek kobiet i mężczyzn) zaczerpnięto z badania Flisiak 2016.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność porównywanych interwencji zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej, w której dokonano tabelarycznego zestawienia bezwzględnych wartości odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii z podziałem na genotypy HCV oraz pacjentów bez marskości wątroby i z marskością wątroby.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały koszty tj. koszty terapii przeciwwirusowej, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych i koszty stanów zdrowia.

Koszty leków zostały oszacowane na podstawie danych publikowanych w obwieszczeniu MZ oraz na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń–sierpień 2016. Cenę terapii grazoprewirem / elbaswirem wskazano we wniosku. Pozostałe koszty szacowano na podstawie warunków realizacji świadczeń w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia wnioskodawca odnalazł przegląd systematyczny McLernon 2008. W niniejszej analizie ekonomicznej zdecydowano się wykorzystać dane z badania Wright 2006, które zostało uwzględnione w przeglądzie ww. przeglądzie. Przyjęte w nim wartości

użyteczności dotyczyły wszystkich stanów zdrowia przyjętych w modelu analizy, jednocześnie zostały ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D i uznane za najbardziej wiarygodne.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło	
Charakterystyka populacji			
Odsetek mężczyzn	55,5%	Flisiak 2016	
Średni Wiek (SD)	52,4 (12,2)		
Rozkład stopni zwłóknienia wątroby	F0: 2,0% F1: 10,2% F2: 14,1% F3: 16,6% F4: 58,0%		
Efektywność kliniczna (interwencja vs komparator) [odsetek SVR]			
Genotyp 1a	Bez marskości wątroby	94% vs 96%	C-WORTHY, C EDGE TE, Kumada 2016 MALACHITE I, MALACHITE II, PEARL IV, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TOURQUISE I
	Z marskością wątroby	95% vs 94%	C-EDGE TE, C WORTHY TOURQUISE I, TURQUISE II
Genotyp 1b	Bez marskości wątroby	97% vs 99%	C-WORTHY, Kumada 2016 MALACHITE I, PEARL II, PEARL III
	Z marskością wątroby	100% vs 97%	C-WORTHY przyjęto przeskalowany SVR dla pacjentów bez DC na podstawie danych dla populacji GT1a
Genotyp 4	Bez marskości wątroby	90% vs 100%	C-SCAPE PEARL I
	Z marskością wątroby	83% vs 97%	dane z ChPL AGATE I, AGATE II
Użyteczność stanów zdrowia			
Włóknienie wątroby [brak SVR/z SVR]	Stadium F0	0,77/0,82	Wright 2006
	Stadium F1	0,77/0,82	
	Stadium F2	0,66/0,72	
	Stadium F3	0,66/0,72	
	Stadium F4	0,55/0,60	
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,45		
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45		
Przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok	0,45		
Przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata	0,67		
Roczne prawdopodobieństwa progresji choroby, średnia (sd)			
F0 → F1	0,117 (0,007)	Thein 2008	
F1 → F2	0,085 (0,005)		
F2 → F3	0,120 (0,006)		
F3 → F4 (marskość)	0,116 (0,006)		
F4 SVR → F3 SVR	0,047 (0,022)	Manne 2014	
F4-SVR → DC	0,015 (0,001)	Obliczenia własne na podstawie Iacobellis 2007	
F4-SVR → HCC	0,012 (0,001)		
F4 → DC	0,057 (0,006)		
F4 → HCC	0,034 (0,004)		
DC → HCC	0,068 (0,018)	Planas 2004	
DC → LT	0,042 (0,005)	Obliczenia własne na podstawie Biuletynu Poltransplantu, Flisiak 2015	
HCC → LT	0,009 (0,003)		
Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od przyczyny (SE)			

CC → zgon	0,057 (0,004)	Średnia wyników z badań wymienionych w tab. 32 AE wnioskodawcy	
DC → zgon	0,125 (0,014)	Średnia wyników z badań wymienionych w tab. 34 AE wnioskodawcy	
HCC → zgon	0,421 (0,013)	EI-Serag 2011	
LT → zgon	1. rok: 0,180 (0,002); kolejne lata: 0,046 (0,001)	Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby	
Koszty tygodniowych terapii			
Grazoprevirum + elbasvirum (1x 100 mg+50 mg / dzień)		Obwieszczenie MZ	
		Komunikat DGL NFZ	
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum (2 x 12,5+75+50 mg / dzień)	14 103,91 zł	Obwieszczenie MZ	
	4 376,20 zł	Komunikat DGL NFZ	
Dasabuvirum (2 x 250 mg / dzień)	1 226,43 zł	Obwieszczenie MZ	
	379,47 zł	Komunikat DGL NFZ	
Ribavirinum	uwzględnione w kosztach pozostałych leków	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL NFZ	
Roczne koszty stanów zdrowia (perspektywa wspólna)			
Włóknienie wątroby [brak SVR/z SVR]	Stadium F0	2 558 zł / 453 zł	Kaczor 2012
	Stadium F1	2 558 zł / 453 zł	
	Stadium F2	2 558 zł / 453 zł	
	Stadium F3	3 322 zł / 858 zł	
	Stadium F4	5 358 zł / 2 164 zł	
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	15 940 zł		
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	41 756 zł		
Przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok	252 147 zł		
Przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata	21 424 zł		

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy (wyniki te są zbliżone do wyników dla perspektywy wspólnej).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dwie różne wersje analizy ekonomicznej uwzględniające instrument dzielenia ryzyka. Ponieważ koszt opakowania wnioskowanego leku dla świadczeniodawcy zależy od wielkości sprzedaży tego leku wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął koszt opakowania Zepatier zgodnie z wynikami obliczeń przeprowadzonych w tym zakresie w ramach analizy wpływu na budżet. Zgodnie z podejściem zastosowanym w tej analizie uwzględniono dwa warianty:

- „wariant I – przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA,
- wariant II - przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu oszacowania liczebności populacji docelowej i rozpowszechnienia leku Zepatier w populacji docelowej w kolejnych latach analizy zgodnie z założeniami Zamawiającego; sposób modelowania oraz wartości pozostałych parametrów użytych w obliczeniach przyjęto jak w analizie BIA.”

W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla obu wariantów oszacowań kosztów wnioskowanego leku, przy uwzględnieniu RSS. W poniższych tabelach w nawiasach przedstawiono wyniki dla wariantu II.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej zamieszczono wyniki analizy podstawowej. Należy mieć na uwadze, że w niektórych wariantach wnioskowana interwencja, pomimo wartości ICUR nie przekraczającej proggu jest jednocześnie tańsza i gorsza.

W sytuacji kiedy współczynnik ICUR znajduje się w III ćwiartce wykresu (interwencja wnioskowana tańsza i gorsza), a jest to ten przypadek, interpretacja jest odmienna i wartości tego ICURa nie należy odnosić do prognozy opłacalności.

5.2.1.1. Genotyp GT1a

Tabela 33. GT1a bez marskości wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV + DAS	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV + DAS
Koszt leczenia [zł]		71 034		197 352
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	12,02	12,11	12,02	12,11
Efekt inkrementalny [QALY]	-0,09		-0,09	
ICUR [zł/QALY]	Interwencja tańsza i gorsza		Interwencja zdominowana	
CUR [zł/QALY]		5 866		16 299

W wariancie z RSS **stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest tańsze i gorsze.**

W wariancie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy **stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest droższe i mniej skuteczne.** Oceniana technologia jest interwencją zdominowaną.

Tabela 34. GT1a z marskością wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV + DAS	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV + DAS
Koszt leczenia [zł]		160 591		413 227
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	8,55	8,49	8,55	8,49
Efekt inkrementalny [QALY]	0,07		0,07	
ICUR [zł/QALY]	Interwencja dominuje		Interwencja dominująca	
CUR [zł/QALY]		18 924		48 694

Stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest tańsze i lepsze. Dla obu wariantów analizy RSS oraz analizy bez RSS wnioskowana interwencja jest dominująca.

5.2.1.2. Genotyp GT1b

Tabela 35. GT1b bez marskości wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + DAS	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + DAS
Koszt leczenia [zł]		69 868		196 550
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	12,13	12,22	12,13	12,22
Efekt inkrementalny [QALY]	-0,09		-0,09	
ICUR [zł/QALY]	Interwencja tańsza i gorsza		interwencja zdominowana	

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + DAS	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + DAS
CUR [zł/QALY]		5 717		16 082

W wariancie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **tańsze i gorsze**.

W wariancie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **droższe i gorsze**. Oceniana interwencja jest zdominowana.

Tabela 36. GT1b z marskością wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + DAS	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT+ DAS
Koszt leczenia [zł]		103 307		229 989
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	8,81	8,63	8,81	8,63
Efekt inkrementalny [QALY]	0,18		0,18	
ICUR [zł/QALY]	interwencja dominuje		198 943	
CUR [zł/QALY]		11 967		26 641

W wariancie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **tańsze i lepsze**. Dla obu wariantów analizy RSS wnioskowana interwencja jest dominująca.

W wariancie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **droższe i lepsze**. Oszacowany ICUR wyniósł 198 943 zł/QALY.

5.2.1.3. Genotyp GT4

Tabela 37. GT4 bez marskości wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV
Koszt leczenia [zł]		64 994		181 727
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	11,87	12,26	11,87	12,26
Efekt inkrementalny [QALY]	-0,39		-0,39	
ICUR [zł/QALY]	Interwencja tańsza i gorsza		interwencja zdominowana	
CUR [zł/QALY]		5 300		14 820

W wariancie z RSS **stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest tańsze i gorsze**.

W wariancie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest **droższe i gorsze**. Oceniana interwencja jest zdominowana.

Tabela 38. GT4 z marskością wątroby

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT + RBV
Koszt leczenia [zł]		98 854		90 814
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	7,95	8,64	7,95	8,64
Efekt inkrementalny [QALY]	-0,69		-0,69	
ICUR [zł/QALY]	Interwencja tańsza i gorsza		interwencja zdominowana	
CUR [zł/QALY]		11 442		10 512

W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest tańsze i gorsze.

W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest droższe i gorsze. Oceniana interwencja jest zdominowana.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy zostały przedstawione w poniższej tabeli. W AK wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem, w związku z czym wyznaczono także współczynniki CUR

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej

Typ		RSS		Bez RSS	
		Cena progowa dla CUR [zł/QALY]	Cena progowa dla ICUR [zł/QALY]	Cena progowa dla CUR [zł/QALY]	Cena progowa dla ICUR [zł/QALY]
Genotyp GT1a	Z marskością wątroby			109 089,50	110 700,10
	Bez marskości wątroby			53 323,53	-
Genotyp GT1b	Z marskością wątroby			55 910,99	61 363,35
	Bez marskości wątroby			53 436,50	-
Genotyp GT4	Z marskością wątroby			43 677,58	-
	Bez marskości wątroby			46 951,67	-

Komentarz analityków Agencji:

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

¹ 130 002 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: stopy dyskontowe, horyzont czasowy, rozkład włóknienia, wiek, koszty stanu zdrowia, śmiertelność pacjentów z HCC, śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby, progresja po przeszczepie wątroby, progresji po uzyskaniu SVR, regresji włóknienia u pacjentów z SVR, użyteczność stanów zdrowia, alternatywne dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji dla genotypów 1a i 4.

Przedłożone oszacowania wskazują, że największy wpływ na wynik analizy ma przyjęcie alternatywnego schematu leczenia GZR/EBR (GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni), a także zmiana stóp dyskontowych i 20 – letni horyzont czasowy.

Zmiana pozostałych badanych parametrów modelu ma znacznie mniejszy wpływ na uzyskane współczynniki ICUR.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z wartościami ICUR. W nawiasach podano wyniki dla oszacowań kosztu wnioskowanej terapii w wariancie II. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Tabela 40. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Parametr		GT1a		GT1b		GT4	
		Z CC*	Bez CC	Z CC	Bez CC	Z CC	Bez CC
Z RSS							
ICUR [zł/QALY]							
Podstawowy		interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje
Dyskontowanie	5% kosztów i 5% efektów	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje
	0% kosztów i 0% efektów	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje
	5% kosztów i 0% efektów	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje
Horyzont czasowy	20 lat	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje
Alternatywny schemat GZR/EBR	GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni	interwencja dominuje	Interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	interwencja dominuje	-
Bez RSS							
ICUR [zł/QALY]							
Podstawowy		interwencja dominuje	interwencja zdominowana	198 943	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana
Dyskontowanie	5% kosztów i 5% efektów	Interwencja dominuje	interwencja zdominowana	244 965	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana
	0% kosztów i 0% efektów	Interwencja dominuje	interwencja zdominowana	112 445	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana
	5% kosztów i 0% efektów	Interwencja dominuje	interwencja zdominowana	112 771	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana
Horyzont czasowy	20 lat	Interwencja dominuje	interwencja zdominowana	274 119	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana	interwencja zdominowana
Alternatywny schemat GZR/EBR	GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni	Interwencja dominuje	669 171	198 943	interwencja zdominowana	99 649	interwencja zdominowana

* Wyrównana marskość wątroby (ang. Compensated cirrhosis)

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu (min. odsetek przerwanych terapii, prawdopodobieństwa przejść, użyteczność, średni wiek pacjentów).

Wnioski z uzyskanych wyników analizy probabilistycznej są zgodne z wynikami analizy podstawowej. Ocena prawdopodobieństwa opłacalności wnioskowanej terapii nad komparatorem zależy od ocenianej podgrupy pacjentów.

Szczegółowe wyniki analizy probabilistycznej znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Celem analizy była ocena opłacalności GZR/EBR podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do RBV względem OMB/PAR/RIT w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV w leczeniu pWZW-C z/bez marskości wątroby. W analizie podstawowej ocenie poddano GZR/EBR w monoterapii (przez 12 tyg.), natomiast w analizie wrażliwości jako interwencje przyjęto stosowanie GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatory w AE są spójne z komparatorami przyjętymi w pozostałych analizach wnioskodawcy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GZR/EBR ze schematami zawierającymi OMB/PAR/RIT, a także nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Tabelaiczne zestawienie bezwzględnych wartości efektywności klinicznej nie pozwoliło na wykazanie przewagi w skuteczności technologii wnioskowanej nad komparatorem.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W analizie przeprowadzono analizę jednokierunkową i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT. Ze względu na brak istotnych klinicznie różnic między porównywanymi technologiami medycznymi, możliwe byłoby także przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Jako komparator został wybrany schemat leczenia zawierający ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV. Wymieniony schemat wśród refundowanych technologii jest aktualnie opcją najpowszechniej stosowaną u pacjentów z zakażeniami GT1 oraz GT4 HCV. Wybór ten jest także zgodny z założeniami AKL oraz AWB wnioskodawcy.

Po wejściu do modelu, pacjenci rozpoczynają terapię przeciwwirusową w jednym ze stadiów F0-F3 (brak marskości wątroby) lub F4 (marskość wątroby). Po cyklu leczenia pacjenci uzyskują odpowiedź na leczenie, ocenianą jako SVR, pozostają w dotychczasowym stanie lub doświadczają progresji choroby. Struktura modelu odzwierciedla przebieg choroby, jaką jest przewlekłe WZW typu C.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem tj. OMB/PAR/RIT), co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych wnioskodawca przyjął wyniki 10 badań oceniających GZR/EBR oraz 12 badań oceniających OMB/PAR/RIT±DAS±RBV, na podstawie których opracowano zestawienie bezwzględnych wartości efektywności klinicznej. Brak jest aktualnie publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem, a także brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Tabelaryczne zestawienie wyników nie wykazało istotnej przewagi wnioskowanej technologii. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie były zbliżone między grupami we wszystkich ocenianych podgrupach. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Schemat i długość terapii

W opinii Agencji założenie wnioskodawcy dla analizy podstawowej, że wszyscy pacjenci będą stosować GZR/EBR w monoterapii przez 12 tygodni może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii.

Celem analizy była ocena GZR/EBR podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do RBV względem OMB/PAR/RIT w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV w leczeniu pWZW-C z/bez marskości wątroby. W analizie podstawowej ocenie poddano GZR/EBR w monoterapii (przez 12 tyg.), natomiast w analizie wrażliwości jako interwencje przyjęto stosowanie GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni. Zgodnie z charakterystyką populacji badań włączonych do AKL, u większości pacjentów z HCV o genotypie 1a i 4 początkowe RNA HCV wynosi >800 000 IU/ml. Zgodnie z aktualnym ChPL dla leku ZEPATIER w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów z genotypem 1a i 4 „należy rozważyć stosowanie GZR/EBR przez 16 tygodni z rybawiryną u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru”. Jak wskazują wyniki analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej interwencji w skojarzeniu z RBV przez 16 tygodni ma zauważalny wpływ na wzrost kosztów terapii, a tym samym na wyniki analizy efektywności kosztowej. Założenie wnioskodawcy dla analizy podstawowej, że wszyscy pacjenci będą stosować GZR/EBR w monoterapii przez 12 tygodni może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii.

Instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka zakładał, [redacted], co utrudnia modelowanie kosztów.

[redacted]. W ten sposób uzyskano wyniki wartości ICUR, różniące się między sobą o ok. 26-46% (w zależności od analizowanej podgrupy). Różnica ta nie miała jednak wpływu na ostateczne wnioski płynące z oszacowań analizy ekonomicznej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W niniejszej analizie obliczenia oparto na otrzymanym od Zamawiającego modelu rozwoju przewlekłego WZW-C u pacjentów bez marskości wątroby i z marskością wątroby. Ograniczenia dostosowywanego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Głównym parametrem wpływającym na wyniki analizy ekonomicznej jest odsetek pacjentów uzyskujących SVR wyznaczony zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną. Dodatkowo w analizie uwzględniono odsetek pacjentów przerywających leczenie oraz odsetki pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane wyznaczone również w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią zatem również ograniczenia niniejszej analizy.
- W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW-C, takich jak marskość wątroby,

niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. Dlatego odpowiednie prawdopodobieństwa w modelu zostały zaimplementowane na podstawie publikacji zagranicznych. Wszystkie publikacje zostały wybrane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak dostępności polskich danych na temat rozwoju powikłań wątrobowych stanowi więc ograniczenie niniejszej analizy.

- Dane dotyczące prawdopodobieństw przejść F4 SVR → F3 SVR, SVR → F0 oraz F4–SVR → F4 były ograniczone i obciążone niepewnością. Dlatego w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tych parametrów na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach modelu oraz w obliczeniach wnioskodawcy.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu, jego twórcy przeprowadzili walidację konwergencji, polegającą na porównaniu uzyskanych wyników z wynikami uzyskanymi w innych modelach (tj. porównanie różnicy w SVR z zyskiem QALY). W tym celu odnaleziono analizę ekonomiczną Elbasha 2015 (oceniającą opłacalność terapii GZR/EBR) oraz CADTH SR0356 (analiza dla terapii sofosbuwirem). Zależności pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych oraz AE wnioskodawcy wydają się być liniowe. W ocenie wnioskodawcy wyniki zastosowanego modelu są zatem zgodne z innymi odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

W analizie ekonomicznej nie podano informacji o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej modelu, której celem jest ujawnienie błędów związanych z wprowadzaniem danych, np. po przez wprowadzenie zerowych lub skrajnych wartości wejściowych. Nie podano także informacji czy przeprowadzono walidację zewnętrzną, która odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł dwie analizy ekonomiczne (CADTH SR0454 i Elbasha 2015). W publikacji CADTH SR0454 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Komparator dla omawianej interwencji różnił się w zależności od genotypu. Zgodnie z wynikami EBR+GZR jest efektywny kosztowo w genotypach 1 oraz 4. W publikacji Elbasha 2015 także przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, populacje stanowiły osoby z genotypem 1 i przewlekłą chorobą nerek. W wyniku oszacowań otrzymano następujące wyniki: dla porównania EBR+GZR vs brak leczenia interwencja dominuje, uzyskano 2,38 QALY, porównanie EBR+GZR vs Peg-IFN/RBV także interwencja dominuje, uzyskano 1,41 QALY. Podstawowe założenia modeli były zbliżone między sobą, jednak ze względu na przyjęcie innych komparatorów, niż w AE wnioskodawcy, nie jest możliwe porównanie uzyskanych wyników oraz wniosków

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Według Wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zepatier (grazoprewir+elbaswir, GZR/EBR) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta).

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że grazoprewir/elbaswir będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GZR/EBR w leczeniu pWZW-C. W scenariuszu nowym założono stopniowy wzrost rozpowszechnienia GZR/EBR w populacji docelowej. Dodatkowo założono, że GZR/EBR zastępować będzie aktualnie dostępne preparaty równomiernie do ich udziałów.

Obecnie GZR/EBR nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla tego leku. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Koszty

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki przeciwwirusowe,
- diagnostyka i monitorowanie terapii,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty stanu zdrowia.

Populacja i udział w rynku

W celu określenia liczebności populacji docelowej wnioskodawca rozważał dwa podejścia: epidemiologiczne oraz sprzedażowe. W pierwszym z nich wykorzystano głównie dane z polskich rejestrów epidemiologicznych - PZH, GIS. Przeanalizowano także dane raportowane przez NFZ (Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia sprawozdania z wykonania planu finansowego NFZ za lata 2013–2015, umowy zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok) oraz odnalezione badania dotyczące chorobowości pWZW-C w Polsce. W drugim oszacowaniu liczbę leczonych pacjentów w Polsce z WZW typu C wyznaczono kompilując dostępne dane sprzedażowe wraz z danymi dotyczącymi czasu trwania terapii i charakterystyki pacjentów chorych na pWZW-C (rozkład genotypów i włóknienia wątroby).

Wariant I analiz

Wnioskodawca za najbardziej wiarygodne uznał oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych, takie podejście wnioskodawca przyjął w I wariantcie oszacowań populacji. Mając na uwadze niepewność założenia wykorzystanego w oszacowaniu dotyczącego stałej średniej sprzedaży leków przeciwwirusowych wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dotyczącą liczby pacjentów z populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym przyjęto najwyższe oszacowanie liczebności populacji docelowej uzyskane na podstawie umów zawartych przez płatnika ze świadczeniodawcami w 2016 roku (6 648). W wariantcie minimalnym rozważono liczebność populacji docelowej, przy założeniu takiej samej różnicy między scenariuszem podstawowym i minimalnym jak między maksymalnym i podstawowym.

W analizie BIA wnioskodawca przyjął, że dostępne będą następujące schematy terapeutyczne:

- OMB/PAR/RIT±DAS±RBV,
- DCV+ASV, SOF/LDV,
- SOF+RBV±PegIFN α ,
- GZR/EBR±RBV.

W scenariuszu istniejącym Wnioskodawca założył, że pacjenci stosują wszystkie dostępne schematy zaś udział poszczególnych terapii określono na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych preparatów.

W scenariuszu nowym Wnioskodawca prognozował rozpowszechnienie GZR/EBR na kolejne miesiące analizy, wykorzystując poniższe założenia:

- początkowe rozpowszechnienie GZR/EBR wyniesie 0%,
- w genotypie 1a oraz 4 GZR/EBR będzie trzecim dostępnym schematem leczenia, dlatego założono, że na koniec drugiego roku analizy Zepatier będzie stanowić jedną trzecią rynku (założenie to dotyczy wszystkich trzech genotypów obejmujących populację docelową),

Dodatkowo, z uwagi iż w genotypie 1b GZR/EBR będzie czwartą dostępną opcją leczenia, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że pod koniec drugiego roku analizy Zepatier będzie stanowić jedną czwartą rynku (założenie dotyczy wszystkich genotypów).

Wykorzystując powyższe założenia dokonano prognozy za pomocą regresji logarytmicznej rozpowszechnienia GZR/EBR w kolejnych miesiącach.

Wariant II analiz

Dodatkowo, w analizach przesłanych w ramach uzupełniania wymagań minimalnych Wnioskodawca przesłał dokument zawierający II wariant analiz w którym oszacowanie populacji pacjentów leczonych oparto o bazę danych o liczbie pacjentów z pWZW-C oczekujących na podjęcie leczenia przeciwwirusowego w Polsce oraz informacji uzyskanej od przedstawiciela Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji. Według tych oszacowań leczeniem przeciwwirusowym powinno być objętych 10 000 chorych z pWZW-C.

W wariacie tym wnioskodawca założył, że w przypadku refundacji produkt leczniczy Zepatier przejmie jedną trzecią rynku leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu pWZW-C po 2-3 miesiącach od momentu objęcia refundacją.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – wariant I

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5 192	5 192	5 192
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	898	1 563	1 839

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy bez RSS – wariant I

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Zepatier	■	■	■
Pozostałe schematy	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■
Koszt monitorowania	1 851 829 zł	1 851 829 zł	1 851 829 zł
Koszty stanów zdrowia	4 608 294 zł	11 299 683 zł	17 689 400 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	131 621 zł	131 621 zł	131 621 zł
Wydatki całkowite	1 056 136 873 zł	1 062 828 261 zł	1 069 217 978 zł
Scenariusz nowy			
Zepatier	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■

Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania	1 837 715 zł	1 822 817 zł	1 815 194 zł
Koszty stanów zdrowia	4 620 175 zł	11 317 250 zł	17 703 728 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	125 228 zł	120 491 zł	118 528 zł
Wydatki całkowite	1 073 262 936 zł	1 092 553 418 zł	1 104 129 913 zł
Koszty inkrementalne			
Zepatier			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania	-14 115 zł	-29 012 zł	-36 636 zł
Koszty stanów zdrowia	11 880 zł	17 567 zł	14 327 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-6 393 zł	-11 131 zł	-13 094 zł
Wydatki całkowite	17 126 063 zł	29 725 156 zł	34 911 935 zł

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy z RSS – wariant I

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Zepatier			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Wydatki całkowite			
Scenariusz nowy			
Zepatier			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Wydatki całkowite			
Koszty inkrementalne			
Zepatier			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Wydatki całkowite			

Wariant I

W scenariuszu nowym w oszacowaniach nie uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą 1 073 262 936 zł, 1 092 553 418 zł i 1 104 129 913 zł odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 17 126 063 zł, 29 725 156 zł i 34 911 935 zł odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym w oszacowaniach uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – wariant II

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	9 400	10 800	10 800
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2 952	3 596	3 596

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy z RSS – wariant II

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Zepatier	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
Zepatier	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne			
Zepatier	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant II

W scenariuszu nowym w oszacowaniach uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw na 2272 opakowania w roku 2017 roku i 4145 w 2018 roku. Taka ilość dostaw jest niewystarczająca dla populacji oszacowanej przez wnioskodawcę.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W celu zbadania maksymalnego wpływu przyjętego rozpowszechnienia na wyniki analizy w analizie wrażliwości Wnioskodawca przeprowadził obliczenia przy następujących założeniach: <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najtańszy z dostępnych schematów zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą GZR/EBR, wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najdroższy z dostępnych schematów zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą GZR/EBR, rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną czwartą pacjentów z populacji docelowej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi Analityków:

Populacja

Wnioskodawca w wariancie I oparł się na oszacowaniach opartych na sprzedaży opakowań terapii bezinterferonowych. Przedstawiono również wariant II oszacowań, oparty o bazę danych o liczbie pacjentów z pWZW-C oczekujących na podjęcie leczenia przeciwwirusowego w Polsce oraz informacje uzyskane od przedstawiciela Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji. W świetle danych otrzymanych od NFZ wariant I

wydaje się mało prawdopodobny, wariant II jest najbardziej zbliżony do danych otrzymanych od NFZ. Różnice w oszacowaniach wnioskodawcy opartych na danych sprzedażowych i danych otrzymanych od NFZ mogą wynikać z braku dostępu do danych sprzedażowych w ostatnich miesiącach 2016 roku i założeniu o stałej średniej miesięcznej sprzedaży w ciągu roku. W wariantcie I nie założono również systematycznego wzrostu populacji docelowej. Tymczasem, należy zwrócić uwagę, że w ostatnich latach liczba rozpoznań WZW-C systematycznie rośnie. Według oszacowań epidemiologicznych w Polsce WZW-C może być zakażonych nawet 200 tys. osób. Ze względu na liczne programy wykrywania WZW-C liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów będzie rosła. Populacja pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia w programie ale nie mają rozpoznanego pWZW-C jest zatem znacząco wyższa.

Dostępność nowej opcji terapeutycznej może się zatem wiązać nie tylko z zastępowaniem obecnych schematów terapeutycznych, ale również z rozszerzeniem populacji leczonej schematami bezinterferonowymi.

Przejmowanie rynku

Wnioskodawca założył w wariantcie II przejęcie 1/3 rynku, jest to założenie niepewne. Nie ma żadnych mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej zamieszczono założenia i wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy w wariantcie I i II z uwzględnieniem RSS.

Tabela 48. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości na podstawie analizy BIA – wariant I analizy

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji pacjentów z WZW-C w Polsce	Wariant A0	5 734	5 734	5 734
	Wariant A1	7 342	7 342	7 342
	Wariant A2	4 126	4 126	4 126
Struktura włóknienia wątroby	Wariant B0	Flisiak 2016		
	Wariant B1	Średnia z pozostałych badań		
Rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej	Wariant C0	rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej		
	Wariant C1	GZR/EBR stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu aktualnym wszyscy pacjenci stosują najtańszy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy		
	Wariant C2	GZR/EBR stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu aktualnym wszyscy pacjenci stosują najdroższy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy		
	Wariant C3	rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną czwartą pacjentów z populacji docelowej		
Koszt interferonów	Wariant D0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (koszt PegIFN α 2a w analizie podstawowej oraz koszt PegIFN α 2b w analizie wrażliwości)		
	Wariant D1			
Koszty stanów zdrowia	Wariant E0	Kaczor 2012		
	Wariant E1	Orlewska 2003		
	Wariant E2	Simon 2006		
Czas oczekiwania na odpowiedź SVR	Wariant F0	12 tygodni		
	Wariant F1	24 tygodnie		
Długość terapii GZR/EBR	Wariant G0	12 tygodni		
	Wariant G1	16 tygodni (u pacjentów z genotypem 1a lub 4)		

Tabela 49. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu RSS, wariant I

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant A1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant A2	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant B1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant C1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant C2	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant C3	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant D1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant E1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant E2	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant F1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant G1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						

Tabela 50. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant II analizy

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		I rok	II rok	III rok
Struktura włóknienia wątroby	Wariant B0	Flisiak 2016		
	Wariant B1	Średnia z pozostałych badań		
Koszt interferonów	Wariant D0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (koszt PegIFN α 2a w analizie podstawowej oraz koszt PegIFN α 2b w analizie wrażliwości)		
	Wariant D1			
Koszty stanów zdrowia	Wariant E0	Kaczor 2012		
	Wariant E1	Orlewska 2003		
	Wariant E2	Simon 2006		
Czas oczekiwania na odpowiedź SVR	Wariant F0	12 tygodni		
	Wariant F1	24 tygodnie		
Długość terapii GZR/EBR	Wariant G0	12 tygodni		
	Wariant G1	16 tygodni (u pacjentów z genotypem 1a lub 4)		

Tabela 51. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu RSS, wariant II

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant B1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant D1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant E1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant E2	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant F1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						
Wariant G1	Wydatki na terapię GZR/EBR						
	Wydatki całkowite						

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wykazane w analizie wpływu na budżet z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oszczędności po stronie płatnika wynikają z przejęcia udziałów w rynku droższego leku przez tańszy. Założenia o przejęciu rynku są niepewne. Nie ma żadnych mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku.

Refundacja produktu leczniczego Zepatier będzie mieć pomijalny wpływ na wydatki z perspektywy pacjenta.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zepatier (grazoprewiru/elbaswiru) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.02.2017 r. przy zastosowaniu grazoprewir i elbaswir. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. NCPE nie zaleca oceny farmakoekonomicznej technologii, AWSMG wyklucza z Zepatier z oceny ze względu na rekomendację NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii. We wszystkich rekomendacjach pozytywnych opisano warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla Zepatier (grazoprewir/elbaswir)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	Leczenie przewlekłego wirusowego zakażenia wątroby typu C u osób dorosłych	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>Biorąc pod uwagę rekomendacje z 14.05.2014 r. (zaktualizowaną 20.06.2016 r.), jakość wyników terapeutycznych i dobrą tolerancję obecnie stosowanych bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych, fakt że większość poważnych zachorowań była wyleczona w ciągu 3 ostatnich lat oraz oczekiwane korzyści w zakresie jakości życia, Komisja ocenia, że leczenie może być odtąd zaproponowane pacjentom zarażonym wirusem WZW-C uwzględniając nosicieli asymptomatycznych mających stadium włóknienia F0 lub F1, którzy nie są narażeni na ryzyko transmisji WZW-C (nie było to uwzględnione w poprzednich zaleceniach). W tej grupie pacjentów powinny być podane szczegółowe informacje dotycząca leczenia, koniecznej obserwacji, przeciwwskazań, zalet i niedogodności. Decyzja terapeutyczna powinna być podjęta w porozumieniu z pacjentem, biorąc pod uwagę powolny charakter rozwoju choroby, korzyści i spodziewane ryzyko związane z leczeniem oraz możliwości przyszłego leczenia krótszymi schematami.</p> <p><u>Ramy dotyczące przepisywania:</u></p> <p>Dla specjalnych populacji, Komisja zaleca, aby decyzja o leczeniu była podejmowana podczas wielodyscyplinarnych konsultacji. Konieczna jest regularna obserwacja medyczna wszystkich pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (wynik METAVIR ≥ 3) oraz z marskością po wyleczeniu wirusologicznym aby pozwolić na wczesne wykrycie WZW-C.</p>
NCPE 2016	Leczenie pacjentów z pWZW-C o genotypie 1 i 4 z wynikiem A w skali Child-Turcotte-Pugh	Nie zalecana pełna ocena farmakoekonomiczna.
NICE 2016	Zgodne z ChPL	<p>Elbaswir–grazoprewir jest zalecany w zakresie zarejestrowanych wskazań jako opcja leczenia WZW C o genotypie 1 i 4 jedynie jeśli firma zapewni dostawę leku w takiej samej lub niższej niż uzgodniona z Działem Leków Komercyjnych.</p> <p>Komitet uznał, że badania wykazały efektywność EBR/GZR u osób z genotypem 1 i 4 WZW-C oraz że analiza sieciowa wykazała podobną skuteczność do innych bezpośrednio działających schematów przeciwwirusowych.</p> <p>Komitet uznał, że ceny zakontraktowane były najbardziej odpowiednie dla NHS i tym samym są odpowiednimi cenami na których można oprzeć decyzje.</p> <p>Komitet zauważył, że wszystkie wskaźniki ICER dla porównań EBR/GZR z innymi lekami były niższe niż £20,000/QALY bez względu na genotyp, wcześniejsze leczenie lub występowanie marskości.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWSMG 2016	Leczenie pWZW-C u dorosłych	Wykluczone ze względu na ocenę NICE
CADTH 2016	Leczenie pWZW-C o genotypie 1, 3 i 4 u dorosłych	<p>Refundacja refundowana pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z infekcją WZW-C • Znacząca obniżka ceny <ol style="list-style-type: none"> 1. Biorąc pod uwagę wyniki 7 badań EBR/GZR wykazał wysokie wskaźniki SVR12 zarówno u osób wcześniej leczonych jak i nieleczonych z zakażeniem WZW-C o genotypie 1 lub 4, dodatkowo obserwowano wysokie wskaźniki SVR12 u osób wcześniej nieleczonych z genotypem 1 lub 4 i jednoczesną koinfekcją HIV. EBR/GZR wiązał się z wysokimi wskaźnikami SVR12 u pacjentów z WZW-C o genotypie 1 wcześniej leczonych i nieleczonych i jednoczesną przewlekłą chorobą nerek. 2. W badaniu open-label drugiej fazy wykazano wysoki wskaźnik SVR12 po leczeniu kombinacją EBR/GZR i SOF u pacjentów z WZW-C o genotypie 3 wcześniej nieleczonych z marskością lub bez marskości. 3. EBR/GZR jest koszt efektywne u pacjentów o genotypie 1 i 4 niezależnie od występowania marskości i wcześniejszego leczenia. W genotypie 3 EBR/GZR nie jest uznawane za koszt-efektywne w zaproponowanej cenie. 4. Przy podejmowaniu decyzji można rozważyć wpływ na plany lekowe i zrównoważony rozwój całego systemu ochrony zdrowia w podejmowaniu decyzji dotyczących kryteriów kwalifikacji do leczenia.
SMC 2016	Leczenie pWZW-C u dorosłych	<p>U pacjentów o genotypie 1a, 1b lub 4 EBR/GZR znacząco podniósł SVR w porównaniu ze schematami zawierającymi NS5B, interferon i rybawirynę.</p> <p>Zalecenie SMC bierze pod uwagę korzyści z Patient Access Scheme (ang. PAS - Schemat Dostępu dla Pacjenta) który poprawia koszt-efektywność EBR/GZR. Zalecenie to jest zależne od dostępności PAS w szkockim NHS lub ceny na liście która jest równa lub niższa.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wirus HCV – genotyp 1 i genotyp 4	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	Wirus HCV – genotyp 1 i genotyp 4	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Wirus HCV – genotyp 1 i genotyp 4	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Wirus HCV – genotyp 1 i genotyp 4	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Wirus HCV – genotyp 1 i genotyp 4	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Zepatier jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. We wskazanych 5 krajach finansowanie leku Zepatier jest ograniczone do genotypu 1 oraz 2 wirusa HCV. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Brak opinii ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania materiałów analitycznych do Biura Prezesa, otrzymano jedną opinię, jednak decyzją Prezesa nie włączono jej do AWA.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano opinii organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.02.2017, znak PLA.4600.491.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 03.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum), 100 + 50mg, tabletki powlekane, 28 sztuk, kod EAN: 5901549325102.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego w Polsce są:

Program „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”: Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum, Dasabuvirum, Daklatasvirum, Ledipasvirum + Sofosbuvirum, Sofosbuvirum

Program „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”: Interferonum Alfa, Peginterferonum Alfa-2a, Peginterferonum Alfa-2b, Ribavirinum, Boceprevirum, Telaprevirum, Symeprevirum.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki analizy dowodów dla terapii skojarzonej GZR/EBR

GZR/EBR w podstawowym schemacie stosowania, obejmującym 12-tygodniową monoterapię, pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 94% pacjentów GT1a, 98% pacjentów GT1b oraz 94% pacjentów zarażonych GT4 HCV. Wysoką skuteczność terapii potwierdzono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność marskości wątroby, wyjściowy poziom wirerii, czy koinfekcję HIV, a także w szczególnie obciążonej grupie chorych z ciężką niewydolnością nerek. W przypadku zakażenia wirusem o wariantie polimorficznym niosącym oporność na EBR skuteczną alternatywą dla podstawowego schematu wydaje się terapia obejmująca 16-tygodniowe podawania GZR/EBR wraz z RBV.

Po zastosowaniu terapii GZR/EBR pacjenci raportowali znamiennej statystycznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza CLDQ dedykowanego dla osób chorych na pWZW-C (średnia zmiana względem wartości wyjściowych $\Delta_0 = 0,53-0,74$), jak również poprawę produktywności ($\Delta_0 = -6,29$ do $-8,17$) i aktywności zawodowej ($\Delta_0 = -0,98$ do $-2,72$), ocenianych według kwestionariusza WPAI, oraz redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F ($\Delta_0 = 1,70 - 1,77$). Doniesienia z pojedynczych badań wskazywały również na poprawę użyteczności stanu zdrowia pacjentów (EQ5D, $\Delta_0 = 3,61$) oraz niektórych domen jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36, w tym ograniczeń fizycznych w pełnieniu ról (zmiana względem PLC $MD_{PLC} = 5,0 [0,2; 9,8]$), ogólnego stanu zdrowia ($MD_{PLC} = 4,9 [1,3; 8,6]$), funkcjonowania społecznego ($MD_{PLC} = 7,0 [2,4; 11,6]$), witalności ($\Delta_0 = 2,26 - 4,77$) oraz całkowitego zdrowia fizycznego ($\Delta_0 = 1,47$) i psychicznego ($\Delta_0 = 1,78$) na skutek terapii GZR/EBR.

Wyniki porównania pośredniego GZR/EBR z OMB/PAR/RIT

Porównanie pośrednie bez dostosowania polegające na zestawieniu uśrednionych efektów klinicznych z odnalezionych badań wskazuje, iż GZR/EBR podawany w monoterapii charakteryzuje się podobną skutecznością do leczenia skojarzonego OMB/PAR/RIT stosowanego w połączeniu z DAS i/lub RBV. Niezależnie od genotypu wirusa obie oceniane technologie pozwalały na uzyskanie SVR12 średnio u co najmniej 93%

chorych. Analiza warstwowa wskazuje również na zbliżoną wartość odsetków ocenianych technologii u chorych z lub bez marskości wątroby.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa terapii GZR/EBR zależy od długości terapii i konieczności podawania RBV. W przypadku schematu podstawowego ryzyko wystąpienia AE ogółem po 12-tygodniowej terapii GZR/EBR wynosiło 67%, przy czym zaobserwowane epizody charakteryzowały się przeważnie łagodnym (65% chorych) lub umiarkowanym (23% chorych) nasileniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia ogólne (22%) w obrębie przewodu pokarmowego (25%), układu nerwowego (21%), zakażenia i zarażenia (16%), ból głowy (14%), zmęczenie (14%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (15%).

Uśrednione odsetki zdarzeń niepożądanych wskazują, iż schematy zakładające dłuższe leczenie oraz obejmujące równoczesne podawanie RBV posiadają gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem krótszym bez RBV. Podstawowy schemat GZR/EBR obejmujący 12-tygodniową monoterapię w porównaniu z leczeniem skojarzonym OMB/PAR/RIT±DAS±RBV trwającym 12 lub 24 tygodni charakteryzował się numerycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem (65% vs 72-91%), zmęczenia (15% vs 18-46%), bólu głowy (14% vs 24-30%), świądu (2% vs 6-17%), biegunki (5% vs 10-16%), anemii (<1% vs <1-10%), wysypki (3% vs. 3-15%). Wartości ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, epizodów o ciężkim nasileniu, utraty z badania z powodu AE oraz zgonu były zbliżone pomiędzy GZR/EBR12 oraz schematami terapii referencyjnej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh.

Wnioskodawca przedstawił dwie różne wersje analizy ekonomicznej uwzględniające instrument dzielenia ryzyka:

- „wariant I – gdzie przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA,
- wariant II – gdzie przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu oszacowania liczebności populacji docelowej i rozpowszechnienia leku Zepatier w populacji docelowej w kolejnych latach analizy zgodnie z założeniami Zamawiającego; sposób modelowania oraz wartości pozostałych parametrów użytych w obliczeniach przyjęto jak w analizie BIA.”

Uzyskane wyniki:

GT1a bez marskości wątroby: W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest **tańsze i gorsze**.

W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest **droższe i mniej skuteczne**. Oceniana technologia jest interwencją zdominowaną.

GT1a z marskością wątroby: Stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT + RBV + DAS jest **tańsze i lepsze**. Dla obu wariantów analizy RSS oraz analizy bez RSS wnioskowana interwencja jest dominująca.

GT1b bez marskości wątroby: W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **tańsze i gorsze**.

W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **droższe i gorsze**. Oceniana interwencja jest zdominowana.

GT1b z marskością wątroby: W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **tańsze i lepsze**. Dla obu wariantów analizy RSS wnioskowana interwencja jest dominująca. W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ DAS jest **droższe i lepsze**. Oszacowany ICUR wyniósł 198 943 zł/QALY.

GT4 bez marskości wątroby: W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest **tańsze i gorsze**.

W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest **droższe i gorsze**. Oceniana interwencja jest zdominowana.

GT4 z marskością wątroby: W wariantcie z RSS stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest **tańsze i gorsze**.

W wariantcie bez RSS, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GZR/EBR w miejsce OMB/PAR/RIT+ RBV jest **droższe i gorsze**. Oceniana interwencja jest zdominowana.

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ICUR w niektórych przypadkach jest poniżej progu, ale nie wiąże się to z efektywnością kosztową interwencji bowiem interwencja jest wtedy tańsza i gorsza.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant I

W scenariuszu nowym w oszacowaniach nie uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą 1 073 262 936 zł, 1 092 553 418 zł i 1 104 129 913 zł odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 17 126 063 zł, 29 725 156 zł i 34 911 935 zł odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W scenariuszu nowym w oszacowaniach uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Wariant II

W scenariuszu nowym w oszacowaniach uwzględniających RSS całkowite wydatki na leczenie chorych ze wskazaniem będącym przedmiotem zlecenia wynoszą [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy. Analiza inkrementalna wykazała oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Uwagi Analityków:

Populacja

Wnioskodawca w wariantcie I oparł się na oszacowaniach opartych na sprzedaży opakowań terapii bezinterferonowych. Przedstawiono również wariant II oszacowań, oparty o bazę danych o liczbie pacjentów z pWZW-C oczekujących na podjęcie leczenia przeciwwirusowego w Polsce oraz informacje uzyskane od przedstawiciela Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji. W świetle danych otrzymanych od NFZ wariant I wydaje się mało prawdopodobny, wariant II jest najbardziej zbliżony do danych otrzymanych od NFZ. Różnice w oszacowaniach wnioskodawcy opartych na danych sprzedażowych i danych otrzymanych od NFZ mogą wynikać z braku dostępu do danych sprzedażowych w ostatnich miesiącach 2016 roku i założeniu o stałej średniej miesięcznej sprzedaży w ciągu roku. W wariantcie I nie założono również systematycznego wzrostu populacji docelowej. Tymczasem, należy zwrócić uwagę, że w ostatnich latach liczba rozpoznań WZW-C systematycznie rośnie. Według oszacowań epidemiologicznych w Polsce WZW-C może być zakażonych nawet 200 tys. osób. Ze względu na liczne programy wykrywania WZW-C liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów będzie rosła. Populacja pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia w programie ale nie mają rozpoznanego pWZW-C jest zatem znacząco wyższa.

Dostępność nowej opcji terapeutycznej może się zatem wiązać nie tylko z zastępowaniem obecnych schematów terapeutycznych, ale również z rozszerzeniem populacji leczonej schematami bezinterferonowymi.

Przejmowanie rynku

Wnioskodawca założył w wariantcie II przejęcie 1/3 rynku, jest to założenie niepewne. Nie ma żadnych mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. NCPE nie zaleca oceny farmakoekonomicznej technologii, AWSMG wyklucza z Zepatier z oceny ze względu na rekomendację NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii. We wszystkich rekomendacjach pozytywnych opisano warunki objęcia refundacją.

Uwagi dodatkowe

1. Wnioskodawca wskazuje na „porównywalną skuteczność terapii”, jednakże nie ma na to twardych dowodów – brak jest badań bezpośrednio porównujących interwencje wnioskowaną z komparatorem tj. schematami zawierającymi OMB/PAR/RIT, wnioskodawca zestawiał w analizie wyniki z ramion różnych badań.
2. Niepewność co do uzyskanych w analizie klinicznej wyników może wpływać na wyniki w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.
3. Należy mieć na uwadze aspekt etyczny zastosowania leczenia – czy można zastosować u pacjenta lek tańszy (z perspektywy płatnika) w sytuacji, gdy istnieje niepewność czy lek ma gorszą, równą lub wyższą skuteczność w porównaniu do komparatora.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Zapytanie kliniczne I	
C-EDGE H2H	Merck (MRK) Announces Strong Data from C-EDGE Head-to-Head Study. Dostęp: http://www.streetinsider.com/Corporate+News/Merck+%28MRK%29+Announces+Strong+Data+from+C-EDGE+Head-to-Head+Study/11501258.html .
	(2015) C-EDGE HEAD 2 HEAD - Efficacy and safety of Elbasvir/Grazoprevir versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin in Treatment Naive and Prior PR Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1 or 4 infection. NATAP Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_09.htm .
	Sperl J, Horvath G, Halota W, i in. (2016) Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. J. Hepatol
C-EDGE IBLD	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers (14.12.2016).
	Hezode C, Colombo M, Spengler U, i in. C-EDGE IBLD: Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders. Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_105.htm
	Hezode C, Colombo M, Spengler U, i in. C-EDGE IBLD: Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) in subjects with chronic hepatitis C virus infection and inherited blood disorders. Journal of Hepatology 64:S753.
	Inc MG. C-EDGE IBLD: EFFICACY AND SAFETY OF ELBASVIR/GRAZOPREVR (EBR/GZR) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION AND INHERITED BLOOD DISORDERS (IBLD). Dostęp: http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133657/christophe.hezode.c-edge_ibld.efficacy.and.safety.of.elbasvir.grazoprevir.28ebr.html?f=p6m3e968o12139 (8.6.2016).
C-EDGE COIFX	C-EDGE IBLD: grazoprevir/elbasvir for HCV infected patients with inherited blood disorders (IBLD). Dostęp: www.hcv-trials.com/studies/C-EDGE-IBLD/C-EDGE-IBLD.pptx .
	Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, i in. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. 2(2352–3018 (Electronic)):e319–e327.
	Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, i in. (2015) C-EDGE co-infected: Phase 3 study of grazoprevir/elbasvir in patients with HCV/HIV. Journal of hepatology 62:S675.
	Arduino JM, Jiang Z, Shaughnessy M, i in. (2015) C-EDGE co-infection: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naive patients with HCV/HIV co-infection. Hepatology 62:572A–573A.
	C-EDGE COINFECTION: PHASE 3 STUDY OF GRAZOPREVR/ELBASVIR IN PATIENTS WITH HCV/HIV. Dostęp: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_07.htm (21.4.2016).
	C-EDGE Co-Infected: final results from Phase 3 Study of elbasvir / grazoprevir in Patients with HCV/HIV. Dostęp: http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_61.htm (21.4.2016).
	(2015) Corrections: Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A nonrandomised, open-label trial. [Lancet HIV. 2(2015); e319-327]. Lancet HIV 2(10):.
	Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, i in. (2015) High efficacy of grazoprevir/elbasvir in HCV genotype 1, 4 and 6-infected patients with HIV co-infection: The phase 3 CEDGE co-infection study. J.Int.AIDS Soc. 18:42.
	An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus in Participants Who Are Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus:C-EDGE CO-INFN (MK-5172-061) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105662?term=02105662&rank=1 (16.8.2016).
	(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf .
(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER ® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf .	
C-EDGE TN	(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf .
	(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER ® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf .
	Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, i in. (2015) Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern.Med 163(1539–3704 (Electronic)):1–13.
	Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, i in. (2016) Final SVR24 data from the phase 3C_EDGE treatment naive study of elbasvir(EBR)/grazoprevir(GZR) in patients with chronic HCV genotype 1,4 lub 6 infection. Journal of Hepatology 64:S821.
	Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, i in. (2015) The phase 3 c-edge treatment-naive (TN) study of a 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, mk-5172)/ elbasvir (EBR, mk-8742) in patients with chronic hcv genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. Journal of hepatology 62:S213
C-EDGE TN: Impact of 12-Week Oral Regimen of Elbasvir (EBR, MK-8742) / Grazoprevir (GZR, MK-5172) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT) 1, 4, or 6 Infection. Dostęp: http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_171.htm (21.4.2016).	

	<p>Arduino JM, Wang Y, Brown DD, i in. (2015) C-EDGE TN: Impact of 12-week oral regimen of grazoprevir (GZR, MK-5172)/Elbasvir (EBR, MK-8742) on patient-reported outcomes (PROs) in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus (HCV) genotype (GT) 1, 4, or 6 infection. <i>Hepatology</i> 62:565A–566A.</p> <p>Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172)/E basvir (MK-8742) Combination Regimen for Treatment-Naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=5172%3D060&rank=1 (16.8.2016).</p> <p>Final SVR24 Data from the Phase 3 C-EDGE Treatment-Naive Study of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection. Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_113.htm (16.8.2016).</p>
C-EDGE TE	<p>(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf.</p> <p>(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf.</p> <p>Kwo PY, Gane E, Peng CY, i in. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir/e basvir +/- ribavirin (RBV) for 12 or 16 weeks in patients with HCV G1, G4, or G6 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial. <i>Gastroenterology</i> 148:S1194–S1195.</p> <p>Merck sharp & Dohme. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + E basvir (MK-8742) With or Without Ribavirin for Participants With Hepatitis C Genotype 1, 4, or 6 Infections Who Have Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon + Ribavirin (MK-5172-068). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=02105701&rank=1.</p> <p>EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREVIR/ELBASVIR +/- RBV FOR 12 OR 16 WEEKS IN PATIENTS WITH HCV G1, G4 OR G6 INFECTION WHO PREVIOUSLY FAILED PEGINTERFERON/RBV: C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED. Dostęp: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_04.htm (21.4.2016).</p> <p>Kwo P, Gane E, Peng C-Y, i in. (2016) Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without R bavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. <i>Gastroenterology</i> 0(0):.</p>
C-SUFER	<p>(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf.</p> <p>(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf.</p> <p>Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, i in. (2015) Grazoprevir plus e basvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. <i>Lancet</i> 386(1474–547X (Electronic)):1537–1545.</p> <p>C-SURFER: GRAZOPREVIR PLUS ELBASVIR IN TREATMENT-NAIVE AND TREATMENT-EXPERIENCED PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 INFECTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. Dostęp: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_10.htm (21.4.2016).</p> <p>Safety and Efficacy of Grazoprevir (MK-5172) + E basvir (MK-8742) in Participants With Chronic Hepatitis C and Chronic Kidney Disease (MK-5172-052) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092350?term=02092350&rank=1 (16.8.2016).</p> <p>Bruchfeld A, Roth D, Nelson D, i in. (2015) C-surfer: Grazoprevir plus e basvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis c virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. <i>Nephrol.Dial.Transplant.</i> 30:iii156.</p> <p>Renal Conf: ELBASVIR/GRAZOPREVIR TREATMENT OF HCV INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 4/5: CLINICAL, VIROLOGIC, AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES IN THE C-SURFER STUDY. Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_147.htm (16.6.2016).</p>
C-SALT A	<p>EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREVIR AND ELBASVIR IN HEPATITIS C GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS WITH CHILD-PUGH CLASS B CIRRHOSIS (C-SALT PART A). Dostęp: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_13.htm (21.4.2016).</p> <p>(2015) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver * April 22–26, 2015 * Vienna, Austria Special Reporting on: * Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. <i>Gastroenterol.Hepatol.(N.Y)</i> 11(1554–7914 (Print)):1–23.</p> <p>Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, i in. (2015) Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis c genotype 1-infected patients with child-pugh class B cirrhosis (C-SALT part A). <i>Journal of hepatology</i> 62:S193–S194.</p> <p>Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Chronic Hepatitis C Participants With Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency (MK-5172-059) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115321?term=02115321&rank=1 (16.8.2016).</p>
C-SCAPE	<p>(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf.</p>

	<p>(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf.</p> <p>C-SCAPE: EFFICACY AND SAFETY OF 12 WEEKS OF GRAZOPRE VIR ± ELBASVIR ± RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HCV GT2, 4, 5, OR 6 INFECTION. Dostęp: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_06.htm (21.4.2016).</p> <p>Brown A, Hezode C, Zuckerman E, i in. (2015) C-SCAPE: Efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir +/-elbasvir +/-ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. Journal of hepatology 62:S619.</p> <p>Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin (RBV) in Genotype 2 Hepatitis C Infection (MK-5172-047). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932762?term=01932762&rank=1.</p>
C-WORTHY	<p>(2015) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 MEDICAL REVIEW (S) Clinical Review Sarita Boyd, PharmD Prabha Viswanathan, MD NDA 208261 Zepatier (e basvir and grazoprevir). FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000MedR.pdf.</p> <p>(2016) CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 208261 Orig1s000 STATISTICAL REVIEW(S). ZEPATIER® (MK-5172/8742) (Grazoprevir 100 mg /Elbasvir 50 mg) fixed dose combination. FDA Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000StatR.pdf.</p> <p>(2015) A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver * April 22-26, 2015 * Vienna, Austria Special Reporting on: * Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. Gastroenterol.Hepatol.(N.Y) 11(1554–7914 (Print)):1–23.</p> <p>Lawitz E, Gane E, Pearlman B, i in. (2015) Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and e basvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 385(1474–547X (Electronic)):1075–1086.</p> <p>Lawitz E, Vierling JM, Murillo A, i in. (2014) High efficacy and safety of the all-oral combination regimen, MK-5172/MK-8742-RBV for 12 weeks in HCV genotype 1 infected patients: The C-WORTHY study. Hepatology international 8:S163–S164.</p> <p>Black S, Pak I, Ingravallo P, McMonagle P, i in. (2015) Resistance analysis of virologic failures in hepatitis C genotype 1 infected patients treated with grazoprevir/ Elbasvir +/-ribavirin: The C-WORTHY study. Journal of hepatology 62:S677–S678.</p> <p>Hezode C, Serfaty L, Vierling JM, i in. (2014) Safety and efficacy of the all-oral regimen of MK-5172/MK-8742 + ribavirin in treatment-naive, non-cirrhotic patients with hepatitis c virus genotype 1 infection: The C-worthy study. Journal of hepatology 60(1):S5.</p> <p>Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, i in. (2015) Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without r bavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet 385(1474–547X (Electronic)):1087–1097.</p> <p>Lawitz E, Gane EJ, Pearlman B, i in. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 + ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null response: Final results of the C-worthy study (parts a and b). Hepatology 60:296A–297A.</p> <p>Sulkowski MS, Hezode C, Gerstoft J, i in. (2014) Efficacy and safety of MK-5172 + MK-8742 + ribavirin in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected treatment-naive, non-cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: The C-worthy study (final results, parts a and b). Hepatology 60:318A–319A.</p> <p>Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, i in. (2014) Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/-RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: The c-worthy study. Journal of hepatology 60:S26.</p> <p>High Efficacy and Safety of the All-Oral Combination Regimen, MK-5172 / MK-8742 ± RBV for 12 Weeks in HCV Genotype 1 Infected Patients: The C-WORTHY Study. Dostęp: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_16.htm (21.4.2016).</p> <p>A Study of the Combination Regimen Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-035). Merck Dostęp: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:qll6vlqvlZkJ:www.trialdetails.com/pdf/NCT01717326/A-Study-of-the-Combination-Regimen-Grazoprevir-MK-5172-and-Elbasvir-MK-8742-R+bavirin-in-Participants-With-Chronic-Hepatitis-C-MK-5172-035+&cd=5&hl=pl&ct=clink&gl=pl.</p>
Kumada 2016	<p>Kawada N, Suzuki F, Karino Y, i in. (2015) Efficacy, safety and pharmacokinetics of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) In hepatitis C genotype 1 infected non-cirrhotic japanese patients (phase 2 portion in phase 2/3 combined study). Hepatology 62:559A.</p> <p>Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Hepatitis C Genotype 1 Infected Non-cirrhotic Japanese Patients (Phase 2 Portion in Phase 2/3 Combined Study). Dostęp: http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_172.htm (21.4.2016).</p> <p>Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, i in. (2016) The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. J. Gastroenterol.</p> <p>Study of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-058) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02203149?term=02203149&rank=1 (13.12.2016).</p>

	Itoh Y, Suzuki F, Karino Y, Chayama K. Prevalence and Impact of Baseline Resistance-Associated Variants on the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients. NATAP Dostęp: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_05.htm .
	Suzuki F, Karino Y, Chayama K, Kawada N. Final Results From Phase 3 Portion in Phase 2/3 Study of Elbasvir/Grazoprevir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Japanese Patients. Dostęp: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_08.htm .
C-CORAL	George J, Burnevich EZ, Sheen I-S, Heo J. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): A phase III randomized multinational clinical trial. Hepatology 63(1):.
	EFFICACY AND SAFETY OF ELBASVIR/GRAZOPREVR IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH CHRONIC HCV GT 1, GT 4 AND GT 6 INFECTION (C-CORAL): A PHASE III RANDOMIZED MULTINATIONAL CLINICAL TRIAL. Dostęp: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_16.htm (14.12.2016).
Zapytanie kliniczne II	
PEARL I	ClinicalTrials.gov. (2016) NCT01685203: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=01685203&rank=1 .
	Hézode C, Asselah T, Reddy KR, i in. (2015) Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet 385(9986):2502–2509.
TURQUOISE I	Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 312(4):353–361.
AGATE I	Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, i in. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 1(1):25–35.
AGATE II	Waked I, Shiha G, Qaqish RB, i in. (2016) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 1(1):36–44.
MALACHITE I	ClinicalTrials.gov. (2016) NCT01854697: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854697 (14.9.2016).
	Dore GJ, Conway B, Luo Y, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. J. Hepatol. 64(1):19–28.
	(2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf .
MALACHITE II	Dore GJ, Conway B, Luo Y, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. J. Hepatol. 64(1):19–28.
	(2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf .
	ClinicalTrials.gov. (2016) NCT01854528: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered With Pegylated Interferon a-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528?term=01854528&rank=1 .
PEARL II	Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, i in. (2014) ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 147(2):359–365.e1.
	(2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf .
PEARL III	Cohen DE. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection (PEARL-III). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767116?term=01767116&rank=1 .
	Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N. Engl. J. Med. 370(21):1983–1992.
PEARL IV	(2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf .
	Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N. Engl. J. Med. 370(21):1983–1992.
	Yan L. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection (PEARL-IV). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533?term=01833533&rank=1 .
SAPPHIRE I	(2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf .

	Shulman N. A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716585?term=01716585&rank=1 .
	Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, i in. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N. Engl. J. Med. 370(17):1594–1603.
SAPPHIRE II	Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, i in. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N. Engl. J. Med. 370(17):1604–1614.
TURQUOISE	ClinicalTrials.gov. (2015) NCT01704755: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704755?term=01704755&rank=1 .
	Poordad F, Hezode C, Trinh R, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with r bavirin for hepatitis C with cirrhosis. N. Engl. J. Med. 370(21):1973–1982.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
HAS 2016	elbasvir/grazoprevir ZEPATIER 50 mg/100 mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 300 617 01)
NCPE 2016	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) National Centre for Pharmacoeconomics http://www.ncpe.ie/drugs/elbasvirgrazoprevir-zepatier-2/ [10.02.2017]
NICE 2016	Elbasvir—grazoprevir for treating chronic hepatitis. Technology appraisal guidance Published: 26 October 2016
AWSMG 2016	grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2465 [10.02.2017]
CADTH 2016	CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ELBASVIR/GRAZOPREVIR (Zepatier — Merck Canada Inc.)
SMC 2016	elbasvir 50 mg, grazoprevir 100mg film-coated tablet (Zepatier®) SMC No. (1203/17) 09 December 2016
PGE HCV 2016	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016. PGE Dostęp: http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf .
AASLD 2016	AASLD-IDS. (2016) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostęp: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf
DVA 2016	Chronic Hepatitis C Infection Treatment Considerations. DVA 2016. Dostęp: http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-09-22.pdf
EASL 2016	EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Dostęp: http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf
NHS 2015	NHS Scotland. National Clinical Guidelines for the treatment of HCV in adults. NHS Scotland. Dostęp: http://www.hepatitis-scotland.org.uk/files/1514/4431/5613/national-clinical-guidelines-treatment-hepatitis-c-in-adults.pdf
WHO 2016	WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Dostęp: http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/
Pozostałe publikacje	
ChPL Zepatier	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zepatier (02.2017)
EUnetHTA 2015	EUnetHTA Guidelines Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 23 June 2016
FDA 2016	Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) May 2016.

14. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego (jeżeli dotyczy)