



Rekomendacja nr 13/2017

z dnia 7 marca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

**Zepatier, grazoprevirum+elbasvirum, tabl.powl., 100 mg+50mg,
28 tabl., w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego
wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową
grazoprewirem i elbaswirem
(ICD-10 B18.2)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zepatier, grazoprevirum+elbasvirum, tabl.powl., 100 mg+50mg, 28 tabl. EAN 5901549325102, w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie znajduje uzasadnienia.

Ocenę analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników badań średniej jakości, przy czym nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze schematami zawierającymi OMB/PAR/RIT. Nie było także możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tym samym ocena skuteczności i bezpieczeństwa sprowadzona została do zestawienia jakościowego wyników dla interwencji i komparatora, co nie pozwala na wiarygodne wnioskowanie o podobieństwie bądź różnicach w efektywności klinicznej tych terapii.

Przeprowadzone zestawienie wyników bezwzględnych wartości efektywności klinicznej nie wykazało istotnej przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorami. Produkt Zepatier (grazoprewir i elbaswir, GZR/EBR), podawany w monoterapii charakteryzował się podobną skutecznością do leczenia skojarzonego ombitaswir/paritaprewir/ritonawir (OMB/PAR/RIT) stosowanego w połączeniu z dasabuwirem (DAS) i/lub rybawiryną (RBV). Niezależnie od genotypu wirusa obie oceniane technologie pozwalały na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po 12 tygodniach obserwacji średnio u co najmniej 93% leczonej populacji chorych. Analiza warstwowa również wskazała na zbliżoną wartość odsetków



ocenianych technologii u chorych z/lub bez marskości wątroby. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie były zbliżone między grupami we wszystkich ocenianych podgrupach.

Profil bezpieczeństwa terapii GZR/EBR jest zależny od długości terapii i konieczności podawania rybawiryny. 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.

Główny punkt końcowy SVR przyjęty do oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii może nie odzwierciedlać poprawy stanu klinicznego pacjenta. Ocena prawdopodobieństwa jego wystąpienia jest zalecana przez organizacje regulatorowe w celu określania skuteczności terapii przewlekłego WZW-C, jednak pozostaje wątpliwość, np. co do jego związku z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, takimi jak marskość, czy rak wątrobowokomórkowy. Stąd wnioskowanie o efektywności klinicznej przedmiotowej interwencji należy prowadzić z ostrożnością.

Należy mieć na uwadze, że niska wiarygodność wyników analizy klinicznej przekłada się na obniżenie wiarygodności oszacowań w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że oceniana interwencja jest interwencją skuteczniejszą i tańszą dla wariantu z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) w populacji pacjentów z marskością wątroby genotypu GT1a i GT1b, a bez uwzględnienia RSS dla populacji z genotypem GT1a.

Należy zauważyć, że wnioskowana interwencja jest tańsza, ale równocześnie mniej skuteczna od komparatora dla wariantów uwzględniających instrument podziału ryzyka w populacji pacjentów bez marskości wątroby genotypów GT1a i b i GT4 oraz genotypu GT4 z marskością wątroby.

Współczynnik inkrementalnej użyteczności kosztów ICUR oszacowany bez RSS dla genotypu GT1b z marskością wątroby wynosi 198 943 zł/QALY i wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii zamiast komparatora w tej populacji jest skuteczniejsze, ale też droższe.

Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził wyłącznie tabelaryczne zestawienie wyników bezwzględnych wartości efektywności klinicznej. Nie wykazało ono istotnej przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem. Wnioskodawca dla wykazania efektu inkrementalnego (QALY) przyjął różnicę wartości efektu, która nie jest istotna statystycznie.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika decyzji o objęciu refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii, po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, wskazują oszczędności dla płatnika w każdym z trzech kolejnych lat funkcjonowania programu. Podkreślenia wymaga fakt, że wykazane po stronie płatnika oszczędności wynikają z przejścia udziałów w rynku droższego leku przez tańszy, które określono w sposób arbitralny na potrzeby analizy. Założenia te są niepewne z uwagi na brak mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku.

Rekomendacje 4 najważniejszych krajowych i międzynarodowych organizacji zaangażowanych w badania i leczenie chorób wątroby, w tym wirusowego zapalenia wątroby typu C, wskazują wnioskowaną technologię, jako rekomendowany schemat terapii w populacji pacjentów z genotypem GT1 i GT4 zarówno leczonych, jak i nieleczonych, z i bez marskości wątroby.

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych, przy czym w trzech z nich zaznaczono potrzebę obniżenia ceny wnioskowanego produktu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zepatier, grazoprevirum+elbasvirum, tabl. powł., 100 mg+50mg, 28 tabl. EAN 5901549325102, w ramach nowej grupy limitowej, z proponowaną ceną zbytu netto [REDAKOWANE], do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2). Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) jest wywoływane przez wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, wirus HCV).

Około 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem WZW typu C (określa się je ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstruje żadnych objawów. Zakażenie ostre przechodzi w przewlekłe u około 55-85 % osób.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV najczęściej ujawniającym się objawem jest zmęczenie, choć ta postać choroby jest zazwyczaj przez wiele lat niema klinicznie. U około 10% -20% osób zakażonych w ciągu 20-25 lat rozwija się marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy (zapadalność 2-4% osób rocznie). Zgodnie z danymi GUS systematycznemu wzrostowi ulega liczba zgonów spowodowanych HCV. W 2012 r. w Polsce zmarło z tego powodu 217 osób.

Wirus HCV charakteryzuje się znaczną zmiennością genetyczną. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 - jego obecność stwierdzono według różnych źródeł u 79%-86% ogółu zakażonych (w tym genotyp 1b -około 75% - 98% wszystkich przypadków). Drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3a – 17% zakażonych. Genotypem 4 zakażonych jest 5% chorych. Najlepiej na leczenie odpowiadają osoby zakażone wirusem o genotypie 2 i 3. Dwukrotnie lepiej niż z genotypem 1 i 4. Najczęściej występujący w Polsce genotyp wirusa 1b wiąże się z najgorszym rokowaniem.

W krajach rozwiniętych częstość występowania zakażenia HCV określa się na poziomie <2%. W Europie Centralnej i Wschodniej częstość występowania jest wyższa (> 2%). Według różnych źródeł sięga nawet do 6%.

Szacunki dla Polski wskazują na około 750 – 770 tysięcy osób zakażonych. Zapadalność w 2012 r. wynosiła 5,95/100.000 osób, ale w 2013 r. odnotowano 2 642 nowe incydenty zakażenia HCV, co oznacza średnio 7 nowych przypadków na każde 100 tys. osób. Według różnych źródeł rocznie w Polsce rozpoznaje się obecnie około 2 000 – 2 300 nowych zakażeń wirusem HCV.

Według NFZ całkowita liczba pacjentów powyżej 18 r. ż., którym sprawozdano rozpoznanie główne wg ICD-10: B18.2 we wszystkich rodzajach świadczeń w okresie od stycznia 2012 r. do września 2014 r. wahała się od 34 946 do 32 312 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce pacjenci z pWZW-C (przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C) mogą otrzymać leczenie refundowane w ramach dwóch programów lekowych:

- B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” (bezinterferonowe terapie celowane: dasabuwir i ombitaswir + parytaprewir + rytonawir; daklataswir; sofosbuwir, ledipaswir;) oraz

- B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” (obejmuje leczenie oparte na PegIFN i RBV i schematy zawierające inhibitory proteazy: telaprewir (TVR) lub boceprewir (BOC) oraz sofosbuwir (SOF), ledipaswir (LDV), symeprewir).

Najpowszechniej stosowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z zakażeniami GT1 oraz GT4 HCV wśród refundowanych technologii jest aktualnie schemat zawierający ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w skojarzeniu z dasabuwirem (DAS), DAS i RBV lub RBV.

Stąd podstawowym komparatorem jest terapia OMB/PAR/RIT (lek Viekirax) w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj.:

- 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:
 - 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby,
 - 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zepatier (grazoprewir/elbaswir, GZR/EBR) jest lekiem przeciwwirusowym do stosowania ogólnego.

Profile oporności obu bezpośrednio działających produktów przeciwwirusowych wchodzących w skład preparatu Zepatier nie nakładają się oraz wpływają na HCV w dwóch różnych stadiach cyklu replikacyjnego wirusa.

Wskazanie wnioskowane dotyczy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu Zepatier dotyczy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (przewlekłego WZW C) u dorosłych, przy czym nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Zepatier w zakażeniu genotypami 2, 3, 5 i 6 HCV oraz u pacjentów leczonych wcześniej produktem leczniczym Zepatier, albo produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy, co produkt leczniczy Zepatier (inhibitory NS5A lub inhibitory NS3/4A inne niż telaprewir, symeprewir, boceprewir).

Do programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B 18.2)”, kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający m.in. poniższe kryteria:

- obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;
- stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii (...) lub biopsji wątroby;
- potwierdzona obecność zakażenia genotypem 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewir + elbaswir (i ewentualnie rybawiryną).

Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie zestawienia bezwzględnych wartości efektywności klinicznej interwencji GZR/EBR z komparatorem OMB/PAR/RIT (\pm dasabuwir DAS, RBV).

Do oceny efektywności wnioskowanej interwencji włączono 10 pierwotnych badań, w tym:

- 8 randomizowanych badań klinicznych (RCT) porównujących:
 - GZR/EBR z sofosbuwirem, rybawiryną i interferonem pegylowanym (SOF+RBV+PegIFN)
 - C-EDGE H2H, - badanie RCT 3 fazy, przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych; ocenione w skali Jadad: 3/5, z hipotezą: non-inferiority, na populacji 129/126 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - GZR/EBR z placebo (PLC)
 - C-EDGE IBLD - badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepione, ocenione w skali Jadad: 2/5; hipoteza: bd; populacja 107/52 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - C-CORAL - badanie RCT 3 fazy z podwójnym zaślepieniem; ocenione w skali Jadad: 2/5; hipoteza: bd; populacja 250/86; okres interwencji/ obserwacji: 12/36 tyg. (interwencja), do 52 (komparator);
 - różne schematy podawania GZR/EBR
 - C-EDGE TE - badanie RCT 3 fazy przeprowadzone metodą otwartej próby w schemacie grup równoległych; ocenione w skali Jadad: 2/5; z hipotezą: superiority, populacja 105/106 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - C-EDGE TN - badanie RCT 3 fazy ocenione w skali Jadad: 5/5; hipoteza: superiority populacja 316/105 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - C-SCAPE - badanie RCT II fazy, otwarte, składające się z dwóch części (A i B) oceniających skuteczność terapii GZR/EBR (GZR+RBV lub GZR/EBR+RBV - brak rejestracji schematu), ocenione w skali Jadad: 2/5 i NICE 7/8; hipoteza: nie testowano; populacja: 12 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - C-SURFER - badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepione, ocenione w skali Jadad: 5/5 i NICE 6/8; hipoteza: superiority; populacja: GZR/EBR12 (ITG¹) 111/PLC_GZR/EBR (DTG²) 113 pacjentów i GZR/EBR12 (PK³) 11 (nRCT); okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - C-WORTHY - badanie RCT 2 fazy, część A oceniona w skali Jadad: 5/5; część B, C i D, schemat grup równoległych, oceniona w skali Jadad: 3/5 z powodu braku zaślepienia; hipoteza: brak; populacja 532; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
 - Kumada 2016 - badanie RCT 2/3 fazy podwójnie zaślepione, ocenione w skali Jadad: 5/5 i NICE: 7/8; hipoteza: bd; populacja: 368 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/12 i 12/36 tyg.;

¹ GZR/EBR podawany w schemacie intensywnej terapii (ramię ITG);

² GZR/EBR podawany w terapii odroczonej tj. podawanej po wcześniejszym leczeniu placebo (ramię DTG);

³ ramię z oceną farmakokinetyki (PK);

- 1 nierandomizowane badanie jednoramienne 3 fazy przeprowadzone w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV:
 - C-EDGE COINFECTION – badanie , przeprowadzone metodą otwartej próby, ocenione w skali NICE: 7/8; hipoteza: superiority, populacja: 218 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;
- 1 badanie porównujące skuteczność stosowanej interwencji u pacjentów z lub bez marskości wątroby:
 - C-SALT A - nierandomizowane, 2 fazy, otwarte, ocenione w skali NICE: 5/8; hipoteza: bd; populacja: 30/10 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/24 tyg.;

Do oceny efektywności komparatora OMB/PAR/RIT±DAS włączono 12 badań RCT, przy czym większość z odnalezionych prac stanowiły badania III fazy, porównujące między sobą różne schematy terapeutyczne OMB/PAR/RIT:

- badania dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
 - badanie AGATE I – badanie RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad: 3/5 z powodu braku zaślepienia, hipoteza: superiority; populacja 59/61 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12 tyg. lub 16 tyg./24–28 tyg.;
 - badanie MALACHITE I - badanie RCT 3 fazy otwarte, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: non-inferiority; populacja: 236/75 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg./60 tyg. TVR + PR: 12–48 tyg. /96 tyg. W obu grupach w przypadku terapii TVR + PR, pacjenci po 12 tyg. otrzymywali PegIFN + RBV przez kolejne 12–36 tyg.;
 - badanie MALACHITE II - badanie RCT 3 fazy otwarte, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: superiority; populacja: 101/47 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. /60 tyg.; TVR + PR: 12–48 tyg. /96 tyg. 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 tyg.;
 - badanie PEARL II - badanie RCT 3 fazy, otwarte, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: superiority; populacja: 91/95 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/60 tyg.;
 - badanie PEARL III - badanie RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad: 5/5; hipoteza: non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz non-inferiority (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV); populacja: 210/209 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12/ 60 tyg.;
 - badanie PEARL IV - badanie RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad: 5/5; hipoteza: non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR) oraz non-inferiority (OMB/PAR/RIT+DAS vs OMB/PAR/RIT+DAS+RBV); populacja: 100/205 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12 / 60 tyg.;
 - badanie SAPPHIRE I - badanie RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad:5/5; hipoteza: non-inferiority i superiority (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR); populacja: 473/158 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: dla grupy otrzymującej terapię OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI/60 tyg. OB.; dla grupy PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI/72 tyg. OB.;
 - badanie SHAPPHIRE II - badanie RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad:5/5; hipoteza: non-inferiority i superiority (w odniesieniu do historycznej grupy TVR + PR); populacja: 297/97 pacjentów; okres interwencji/obserwacji: dla grupy otrzymującej terapię OMB/PAR/RIT+DAS+RBV: 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI/60 tyg. OB; dla grupy PLC: 12 tyg. PLC, 12 tyg. OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OI/72 tyg. OB.;
 - badanie TURQUISE I - badanie RCT 2/3 fazy otwarte, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: bd; populacja: 31/32 pacjentów; okres interwencji/ obserwacji: 12 lub 24 tyg./72 tyg.;

- badanie TURQUOISE II badanie RCT 3 fazy otwarte, ocenione w skali Jadad:3/5; hipoteza: non-inferiority i superiority (względem historycznej grupy kontrolnej stosującej TVR + PR); populacja: 208/172 pacjentów; okres interwencji/obserwacji: 12–24 tyg. /60–72 tyg.
- badania dla OMB/PAR/RIT+RBV
 - badanie AGATE II - badanie częściowo RCT 3 fazy, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: equivalence; populacja: 31/29 pacjentów; okres interwencji / obserwacji: 12 lub 24 tyg./24–36 tyg.;
 - badanie PEARL I - badanie RCT 2 fazy, otwarte, ocenione w skali Jadad: 3/5; hipoteza: superiority; populacja: 42/49 pacjentów; okres interwencji/obserwacji: 12/60 tyg.

Skuteczność

GZR/EBR 12 vs OMB/PAR/RIT - porównanie pośrednie

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

Zestawienie uśrednionych efektów klinicznych z odnalezionych badań wskazuje, iż 12-tygodniowa terapia GZR/EBR w ogólnej populacji chorych z zakażeniem HCV o genotypie:

- GT1a pozwala na uzyskanie SVR⁴12 u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku 12-24 tygodniowego leczenia skojarzonego z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS oraz rybawiryny (93% vs 94-96%); analiza dla poszczególnych subpopulacji wskazuje na następujące wyniki:
 - pacjenci z marskością wątroby/ bez marskości – SVR12 odpowiednio: 95% vs 94%-96%/ 93% vs 96%;
 - pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek - SVR12 u 98% chorych zakażonych (wyniki jednego badania), natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej wiarygodności dla leku OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.
- GT1b pozwala na uzyskanie SVR12 u zbliżonego odsetka chorych, jak leczenie skojarzone z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT, DAS z lub bez RBV (98% vs 99%) o tej samej długości trwania;
 - pacjenci z marskością wątroby lub bez - nie wykazano zmian skuteczności 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR; w jednej z prac SVR12 raportowano u wszystkich 7 chorych z marskością wątroby;
 - pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek - SVR u 99% chorych (wyniki jednego badania), natomiast nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla terapii OMB/PAR/RIT w tej populacji pacjentów.
- GT4 pozwala na uzyskanie SVR12 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%);
 - pacjenci z marskością w porównaniu do zawierającego rybawirynę 12-tygodniowego leczenia z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT+RBV (97%), ograniczone dowody naukowe mogą wskazywać na numerycznie niższą skuteczność GZR/EBR (83%).

GZR/EBR vs SOF+PegIFN+RBV - porównanie bezpośrednie

Istotną statystycznie przewagę GZR/EBR nad komparatorem potwierdzono w łącznej populacji osób zakażonych GT1/4 HCV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania:

- SVR12 ma szansę wystąpienia u odsetka pacjentów większego o 10% niż w populacji komparatora: RB/RR⁵ [95% CI] 1,10 [1,03; 1,16], NNT⁶ = 12 [8; 30];

⁴ remisja wirusologiczna zdefiniowana jako brak wykrywalnego poziomu HCV RNA po upływie 12 lub 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR12 oraz SVR24);

⁵ korzyść względna/ryzyko względne z zastosowania interwencji

⁶ wskazuje ilu pacjentów należy przeleczyć, aby uzyskać jeden pozytywny efekt;

- wyodrębnionych ze względu na obecność marskości wątroby:
 - marskość (+) - SVR12 wystąpi u odsetka pacjentów większego o 30% niż w populacji komparatora: RB/RR [95% CI] 1,30 [1,02; 1,67] NNT = 5 [3; 22];
 - marskość (-) - SVR12 wystąpi u odsetka pacjentów większego o 6% niż w populacji komparatora: RB/RR [95% CI] 1,06 [1,01; 1,12], NNT = 18 [10; 161];
- wyjściowy poziom wiremii (HVL) będzie niższy u odsetka pacjentów większego o 16 % niż w populacji komparatora: RB/RR [95% CI] 1,16 [1,06; 1,27], NNT = 8 [5; 18];
- niepowodzenie terapii wystąpi u mniejszego o 96% odsetka pacjentów: RB/RR [95% CI] 0,04 [0,003, 0,71], NNH = 11 [7, 27].

Przewagę GZR/EBR wykazano również w analizie warstwowej u pacjentów z: zakażeniem GT1b HCV dla punktów końcowych obejmujących:

- SVR12 wystąpi u o 10% większego odsetka pacjentów niż w populacji komparatora: RB/RR [95% CI] 1,10 [1,03; 1,17], NNT = 12 [7; 38];
- niepowodzenie terapii wystąpi u o 95% mniejszego odsetka pacjentów niż w populacji komparatora: RB/RR [95% CI] 0,05 [0,003; 0,88], NNH⁷ = 11 [6; 33];

Raportowane różnice nie uzyskały istotności statystycznej w przypadku:

- SVR12 u osób z GT4 HCV, choć terapia GZR/EBR charakteryzowała się numerycznie wyższym prawdopodobieństwem jego uzyskania.

GZR/EBR zestawienie wyników; GZR/EBR vs PLC

Analiza dwóch badań (C-EDGE COINFECTION: GZR/EBR (12 tyg.); badanie jednoramienne oraz C-EDGE TN: GZR/EBR (12 tyg.) vs PLC (12 tyg.) następnie po 4 tyg. GZR/EBR (12 tyg.), układ równoległy w schemacie 3:1), wskazuje na znamiennej statystycznie poprawę (średnia zmiana od wartości wyjściowych) oceny jakości życia raportowanej przez pacjentów w odniesieniu do:

- jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza CLDQ⁸ (średnia zmiana względem wartości wyjściowych $\Delta_0 = 0,53-0,74$),
- produktywności ($\Delta_0 = -6,29$ do $-8,17$);
- aktywności zawodowej ($\Delta_0 = -0,98$ do $-2,72$), ocenianych według kwestionariusza WPAI,⁹
- redukcję zmęczenia wg kwestionariusza FACIT-F¹⁰ ($\Delta_0 = 1,70 - 1,77$).
- niektórych domen jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36¹¹, 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.

Ponadto, GZR/EBR w 12-tygodniowej monoterapii, wskazuje na:

- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR12 u pacjentów z populacji:
 - GT1a na poziomie 94%, (SVR24 93%),
 - GT1b 98%, (SVR24 98%),

⁷ wskazuje ilu pacjentów należy przeleczyć, by pojawiło się jedno niepowodzenie;

⁸ kwestionariusz jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby z powodu WZW typu C (ang. *chronic liver disease questionnaire – hepatitis C*);

⁹ kwestionariusz do oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego (ang. *work productivity and activity impairment*);

¹⁰ kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. *functional assessment of chronic illness therapy questionnaire*);

¹¹ kwestionariusz do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia (ang. *36-items short-form health survey*);

- GT4 94% populacji, (SVR24 95%).
- ogólne niepowodzenie wirusologiczne¹² raportowano w populacji:
 - GT1a na poziomie 5%,
 - GT1b 1%,
 - GT4 4% populacji.
- nawrót wirusologiczny raportowano w populacji zakażonej:
 - GT1a na poziomie 4%,
 - GT1b na poziomie 1%,
 - GT4 na poziomie 4%.
- wyższe ryzyko nawrotu po 12-tygodniowym leczeniu w podgrupie chorych z GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A (31%), a zwłaszcza wariantami genu warunkującymi ≥ 5 -krotną redukcję skuteczności EBR (65%).
- niższą skuteczność 12-tygodniowego leczenia GZR/EBR w subpopulacji chorych zakażonych GT1a HCV z polimorfizmami genu NS5A warunkującymi ≥ 5 -krotną redukcję skuteczności EBR (odpowiedziało 37% populacji). 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 (100%).

Bezpieczeństwo

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%).

Wartości pomiędzy:

- GZR/EBR12 oraz pozostałymi ocenianymi schematami terapii, były zbliżone dla ryzyka wystąpienia:
 - poważnych zdarzeń niepożądanych,
 - epizodów o ciężkim nasileniu,
 - utraty z badania z powodu AE oraz zgonu.
- GZR/EBR 16 + RBV w zestawieniu z OMB/PAR/RIT + RBV (z lub bez DAS) były zbliżone dla ryzyka wystąpienia:
 - działań niepożądanych ogółem (90% vs 85–91%),

Liczba zgonów odnotowanych w przebiegu uwzględnionych w analizie wnioskodawcy badań dla terapii GZR/EBR 12-tygodniowej oraz 16-tygodniowej:

- GZR/EBR 12 12-36 tyg. n/N (%) = 10/1280 (1);
- GZR/EBR 16 40 tyg. n/N (%) = 0/106 (0).

Dla GZR/EBR 12 wystąpiło ogółem 67% zdarzeń niepożądanych, przy czym:

- łagodnym – u 65% chorych;
- umiarkowanym nasileniu – u 23% chorych.

¹² nawrót po zakończeniu leczenia, odpowiedź częściowa;

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%).

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Z danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zepatier wynika, że działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: ból głowy, zmęczenie; występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): 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, drażliwość.

Nie wykazano skuteczności i nie zaleca się leczenia Zepatier w zakażeniu genotypami 2,3,5 i 6 HCV;

Nie wykazano skuteczności Zepatier u pacjentów wcześniej leczonych tym produktem, albo produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy, co Zepatier;

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak badań;

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie Zepatier z inhibitorami OATP1B, induktorami CYP3A lub P-gp oraz z silnymi inhibitorami CYP3A.

Komunikaty bezpieczeństwa wskazują na następujące kwestie:

- 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; ponadto informują, że 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).
- FDA informuje o zwiększonym ryzyku 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); 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- brak jest publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem OMB/PAR/RIT, co skutkuje niską wiarygodnością wyników porównania pośredniego, które wnioskodawca przeprowadził w formie zestawienia wyników z ramion różnych badań z uwagi na brak badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator i metaanalizy wyników;
- głównym punktem końcowym jest surogat (SVR); nie odzwierciedla on w sposób bezpośredni poprawy stanu klinicznego pacjenta; ocena prawdopodobieństwa wystąpienia SVR zalecana jest przez organizacje regulatorowe w celu określania skuteczności terapii przeciw pWZW-C, jednak pozostaje wątpliwość, np. co do związku SVR24 z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, takimi jak marskość, czy rak wątrobowokomórkowy; związek z takimi punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu wykazano, ale w badaniach, gdzie interwencję stanowił interferon; wśród ocenianych w badaniach punktów końcowych nie uwzględniono też przeżycia całkowitego;
- nie wszystkie informacje zostały opublikowane w formie pełnotekstowych publikacji; niektóre raportowano jedynie w postaci doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji o niższej jakości, co ogranicza możliwość pełnej weryfikacji zaczerpniętych z nich wyników;
- w części badań nie określono testowanej hipotezy badawczej, co wpływa na możliwość właściwej interpretacji wyników; większość to badania otwarte lub brak jest informacji o zaślepieniu; w większości to badania o umiarkowanej jakości;
- charakterystyki badań nie uwzględniają parametru „zwłóknienie” a jedynie „marskość”, co ma znaczenie w kwestii kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, w którym stopień zwłóknienia decyduje o włączeniu pacjenta;
- ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przeprowadzana była w poszczególnych badaniach w różnych punktach czasowych, co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki;
- należy mieć na uwadze, że wykluczono populację pacjentów oczekujących na przeszczep lub po przeszczepach narządów, pacjentów z koinfekcją HBV oraz bezdomnych; może to znacząco wpływać na uzyskane wyniki.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- dane dotyczące jakości życia i użyteczności stanów zdrowia szczytowo, są więc obarczone niepewnością związaną z precyzją odczytu;
- oszacowania dotyczące efektywności leku w niektórych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono jedynie w oparciu o analizy warstwowe na próbach o niewielkiej liczebności, stąd uzyskane wyniki obarczone są niepewnością co do właściwego odwzorowania wyników możliwych do uzyskania dzięki ocenianej interwencji w realnej praktyce klinicznej;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS), który zgodnie z założeniami

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności.

W analizie uwzględniono koszty terapii przeciwwirusowej, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych i koszty stanów zdrowia.

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:

- wariant I – przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu wielkości populacji oszacowanej na podstawie danych sprzedażowych;
- wariant II - przyjęto koszt opakowania preparatu Zepatier wyznaczony przy uwzględnieniu oszacowania epidemiologicznego liczebności populacji docelowej.

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

Wyniki

Należy podkreślić, że w niektórych wariantach wnioskowana interwencja, pomimo wartości ICUR nieprzekraczającej progu opłacalności określonego na poziomie 3 x PKB, jest tańsza, jednak jednocześnie gorsza (współczynnik ICUR znajduje się w III ćwiartce wykresu efektywności kosztów).

Jest to przypadek, kiedy interpretacja wartości współczynnika ICUR jest odmienna i wartości tej nie należy odnosić do progu opłacalności. Ma to miejsce dla wariantu:

- z RSS, dla populacji bez marskości wątroby zakażonej GT1a i b oraz GT4,
- z RSS, dla populacji z marskością wątroby zakażonej GT4.

Ponadto, ICUR nie podlega interpretacji także, gdy:

- interwencja jest zdominowana, czyli gorsza i droższa (IV ćwiartka wykresu efektywności kosztów), co ma miejsce dla wariantu:
 - bez RSS, dla populacji bez marskości wątroby zakażonej GT1a i b oraz GT4,
 - bez RSS, dla populacji z marskością wątroby zakażonej GT4;
- interwencja jest dominująca, czyli skuteczniejsza i tańsza (II ćwiartka wykresu efektywności kosztów), co ma miejsce dla wariantu:
 - z RSS oraz bez RSS, dla populacji z marskością wątroby zakażonej GT1a,
 - z RSS, dla populacji zakażonej GT1b.

Oszacowanie wartości i interpretacja współczynnika inkrementalnej użyteczności kosztów ICUR było możliwe jedynie dla wariantu:

- bez RSS, dla populacji z marskością wątroby zakażonej GT1b - ICUR wynosi 198 943 zł/QALY - stosowanie wnioskowanej technologii zamiast komparatora w tej populacji jest skuteczniejsze, ale też droższe.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wynik analiz ma:

- przyjęcie alternatywnego schematu leczenia GZR/EBR (GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni) ma zauważalny wpływ na wzrost kosztów terapii, a tym samym na wyniki analizy efektywności kosztowej,
- zmiana stóp dyskontowych,
- skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat,

przy czym nie wpływa to na zasadnicze wnioskowanie z analizy podstawowej.

Wnioski z uzyskanych wyników analizy probabilistycznej są zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej i wpływają na jej precyzję.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają ponadto wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- tabelaryczne zestawienie wyników bezwzględnych wartości efektywności klinicznej nie wykazało istotnej przewagi wnioskowanej technologii; różnica wartości przyjętego oszacowania dla efektu inkrementalnego (QALY) nie jest istotna statystycznie.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW-C, takich jak marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, dlatego odpowiednie prawdopodobieństwa w modelu zostały zaimplementowane na podstawie publikacji zagranicznych;

- założenie wnioskodawcy dla analizy podstawowej, że wszyscy pacjenci będą stosować GZR/EBR w monoterapii przez 12 tygodni może nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii; część populacji może stosować GZR/EBR w skojarzeniu z RBV przed 16 tyg.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

W związku z brakiem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, urzędowa cena zbytu leku Zepatier skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (OMB/PAR/RIT + RBV), wynosi dla populacji z marskością wątroby/ bez marskości wątroby odpowiednio:

- bez RSS ok. 47 172,24 zł/ 50 708,16 zł;
- z RSS ok. [REDACTED]

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w wyniku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Zepatier we wnioskowanym programie przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta) w 3–letnim horyzoncie czasowym.

W oszacowaniach uwzględniono kategorie kosztowe: leki przeciwwirusowe, diagnostyka i monitorowanie terapii, koszty działań niepożądanych, koszty stanu zdrowia.

W celu określenia liczebności populacji docelowej pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w kolejnych trzech latach refundacji, w scenariuszu nowym, wnioskodawca rozważał podejście:

- sprzedażowe (wariant I), z liczebnością populacji: 898, 1563, 1 839 pacjentów w trzech kolejnych latach;
- epidemiologiczne (wariant II, gdzie według oszacowań leczeniem przeciwwirusowym powinno być objętych 10 000 chorych z pWZW-C), z liczebnością populacji odpowiednio: 2 952, 3 596, 3 596 pacjentów w trzech kolejnych latach.

Wyniki

Analiza inkrementalna w oszacowaniach uwzględniających RSS wykazała:

- w wariantcie I - oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] [redacted] odpowiednio w trzech kolejnych latach refundacji.
- w wariantcie II - oszczędności po stronie płatnika wynoszące [redacted] [redacted] odpowiednio w trzech kolejnych latach refundacji.

W oszacowaniach nie uwzględniających RSS analiza inkrementalna wykazała:

- w wariantcie I - zwiększenie wydatków płatnika o 17 126 063 zł, 29 725 156 zł i 34 911 935 zł odpowiednio w trzech kolejnych latach refundacji.

Wariantu II wnioskodawca nie przedstawił.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości przy uwzględnieniu RSS wskazuje na stabilność oszacowań analizy podstawowej w zakresie większości parametrów z wyjątkiem:

- w wariantcie I:
 - przyjęcia liczebność populacji pacjentów z WZW-C w Polsce w kolejnych latach na poziomie 4 126, gdzie są najmniejsze oszczędności rzędu [redacted] n zł;
 - zastąpienia przez GZR/EBR najdroższego aktualnie dostępnego leku przeciwwirusowego, jeśli przyjmiemy, że w scenariuszu aktualnym wszyscy pacjenci go stosują - największe oszczędności przyjmują wartości rzędu [redacted] zł;
- w wariantcie II:
 - przyjęcia wartości dla struktury włóknienia wątroby, jako średniej z pozostałych badań w miejsce danych z publikacji Flisiak 2016, co zmniejsza oszczędności do wartości: -40, -82 i -71 mln.

Refundacja produktu leczniczego Zepatier będzie mieć znikomy wpływ na wydatki z perspektywy pacjenta, może jednak spowodować ich wzrost wywołany głównie leczeniem działań niepożądanych.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wnioskodawca w wariantcie I oparł się na oszacowaniach opartych na sprzedaży opakowań terapii bezinterferonowych, który w świetle danych otrzymanych od NFZ wydaje się mało prawdopodobny; populacja pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia w programie, ale nie mają rozpoznanego pWZW-C wydaje się znacząco wyższa, na co wskazują szacunki epidemiologiczne; wariant II oszacowań, jest najbardziej zbliżony do danych otrzymanych od NFZ 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;

- dodatkowo, w wariantcie I nie założono również systematycznego wzrostu populacji docelowej podczas, gdy ostatnich latach liczba rozpoznań WZW-C z uwagi na rozpowszechnienie programów wykrywania WZW-C systematycznie rośnie;
- 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, co podważa wiarygodność prognoz przejścia rynku i poszerzenia populacji.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w wariantcie II wnioskodawca arbitralnie założył przejście 1/3 rynku; brak jest mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku, zatem jest to założenie niepewne;
- dostępność nowej opcji terapeutycznej może się zatem wiązać nie tylko z zastępowaniem obecnych schematów terapeutycznych, ale również z rozszerzeniem populacji leczonej schematami bezinterferonowymi;
- wykazane w analizie wpływu na budżet z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oszczędności po stronie płatnika wynikają z przejścia udziałów w rynku droższego leku przez tańszy. Założenia o przejściu rynku są niepewne. Nie ma żadnych mechanizmów regulacji udziału poszczególnych schematów terapeutycznych w rynku.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące postępowania w WZW-C, wskazujące schematy terapii pWZW C zależnie od m.in. genotypu wirusa w populacji pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych, z i bez marskości wątroby, z genotypem GT1 i GT4 uwzględniające ocenianą technologię:

- PGE-HCV 2016, Polska Grupa Ekspertów HCV

- AASLD/IDSA 2016, American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America,
- EASL2016, European Association for the Study of the Liver,
- DVA 2016, Department of Veterans Affairs, USA.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

- Haute Autorité De Santé, HAS 2016 – wskazuje fakt, że m.in. większość poważnych zachorowań była wyleczona w ciągu 3 ostatnich lat oraz 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,
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2016 - 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.
- The National Institute for Clinical Excellence, NICE 2016 – wskazuje, że lek jest zalecany w zakresie zarejestrowanych wskazań jako opcja leczenia WZW C o genotypie 1 i 4 jedynie jeśli firma zapewni dostawy leku w takiej samej lub niższej niż uzgodniona z Działem Leków Komercyjnych,
- All Wales Medicines Strategy Group, AWSMG 2016 - wyklucza Zepatier z oceny ze względu na rekomendację NICE,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2016 - refundacja rekomendowana pod warunkiem znaczącej obniżki ceny,
- National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, NCPE 2016 - nie zaleca oceny farmakoekonomicznej technologii,

W rekomendacjach refundacyjnych (pozytywnych i pozytywnych z ograniczeniami) zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Zepatier jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (Austria, Hiszpania, Luksemburg, Szwajcaria, Wielka Brytania) (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. We wskazanych 5 krajach finansowanie leku Zepatier jest ograniczone do genotypu 1 oraz 4 wirusa HCV. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 2.02.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.491.2016.3.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Zepatier, grazoprevirum+elbasvirum, tabl.powl., 100 mg+50mg, 28 tabl. EAN 5901549325102, w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 19/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum) kod EAN: 5901549325102, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2)”.

Piśmiennictwo

Stanowisko Rady Przejrzystości 19/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Zepatier (Grazoprevirum + Elbasvirum) kod EAN: 5901549325102, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2)”.

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.