



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Daklinza (daklataswir)
we wskazaniu:

Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.16.2017

Data ukończenia: 08.06.2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska 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

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
APRI	aspartate aminotransferase/platelet ratio index (stosunek AST do liczby płytek)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	Wskaźnik masy ciała (Body mass index)
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)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrI	interwał wiarygodny (credible interval)
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 dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GT	genotyp
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)
HBsAg	Antygen wirusa zapalenia wątroby typu B (hepatitis B antigen)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (Hepatocellular carcinoma)
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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)
nRCT	badanie kliniczne bez randomizacją (non-randomized clinical trial)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PegIFNα	pegylowany interferon α
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	pegylowany interferon α 2a/2b + rybawiryna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
pWZW	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby
RB	korzyść względna (relative benefit)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RNA	kwasy rybonukleinowe
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)

SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SOF	Sofosbuwir
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
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.)
VEL	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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	70
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	70
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	70
12.	Kluczowe informacje i wnioski	72
13.	Źródła.....	76
14.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.04.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.94.2017.9.JT
PLR.4600.95.2017.8.JT

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabletek, EAN 5909991184971;
 - Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, kod EAN 5909991184988;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby”
-

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:

- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabletek, EAN 5909991184971 – [redacted];
 - Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, kod EAN 5909991184988 – [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.04.2017, znak PLR.4600.94.2017.9.JT, PLR.4600.95.2017.8.JT (data wpływu do AOTMiT 24.04.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie 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 produktów leczniczych:

- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabletek, EAN 5909991184971;
- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, kod EAN 5909991184988.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] : Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.00, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] : Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, Analiza kliniczna, wersja 1.00, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] : Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] : Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [REDAKTOWANE] : Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, Kraków 2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA 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	Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabletek, EAN 5909991184971; Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, kod EAN 5909991184988																												
Kod ATC	J05AX14																												
Substancja czynna	daklataswir																												
Wnioskowane wskazanie	Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby																												
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Daklinza musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Daklinza należy zapoznać się z ChPL innych produktów stosowanych w danym schemacie leczenia.																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Populacja pacjentów*</th> <th>Schemat i czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="10">Terapia bez interferonu</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>HCV GT 1 lub 4</i></td> </tr> <tr> <td>Pacjenci bez marskości wątroby</td> <td>Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z marskością wątroby <i>CP A lub B</i></td> <td>Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. lub Daklinza + sofosbuwir (bez rybawiryny) przez 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td><i>CP C</i></td> <td>Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>HCV GT 3</i></td> </tr> <tr> <td>Pacjenci bez marskości wątroby</td> <td>Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z marskością wątroby</td> <td>Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>Nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (GT 1, 3 lub 4)</i></td> </tr> <tr> <td>Pacjenci bez marskości wątroby</td> <td>Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Terapia z interferone</td> <td>Pacjenci z marskością wątroby klasy A lub B wg CP GT 1 lub 4 GT 3</td> <td>Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z marskością wątroby klasy C wg CP</td> <td>Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.</td> </tr> </tbody> </table>		Populacja pacjentów*	Schemat i czas trwania leczenia	Terapia bez interferonu	<i>HCV GT 1 lub 4</i>		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni	Pacjenci z marskością wątroby <i>CP A lub B</i>	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. lub Daklinza + sofosbuwir (bez rybawiryny) przez 24 tyg.	<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.	<i>HCV GT 3</i>		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni	Pacjenci z marskością wątroby	Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.	<i>Nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (GT 1, 3 lub 4)</i>		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg.	Terapia z interferone	Pacjenci z marskością wątroby klasy A lub B wg CP GT 1 lub 4 GT 3	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.	Pacjenci z marskością wątroby klasy C wg CP	Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.
		Populacja pacjentów*	Schemat i czas trwania leczenia																										
	Terapia bez interferonu	<i>HCV GT 1 lub 4</i>																											
		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni																										
		Pacjenci z marskością wątroby <i>CP A lub B</i>	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. lub Daklinza + sofosbuwir (bez rybawiryny) przez 24 tyg.																										
		<i>CP C</i>	Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.																										
		<i>HCV GT 3</i>																											
		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir przez 12 tygodni																										
		Pacjenci z marskością wątroby	Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.																										
		<i>Nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (GT 1, 3 lub 4)</i>																											
		Pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg.																										
		Terapia z interferone	Pacjenci z marskością wątroby klasy A lub B wg CP GT 1 lub 4 GT 3	Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.																									
	Pacjenci z marskością wątroby klasy C wg CP		Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna przez 24 tyg.																										
	* Dotyczy pacjentów równocześnie zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Zalecenia dotyczące dawkowania z lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu HIV																												
Daklinza + peginterferon alfa + rybawiryna Ten schemat stanowi rekomendowany schemat alternatywny dla pacjentów zakażonych genotypem 4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Produkt leczniczy Daklinza należy podawać przez 24 tygodnie w skojarzeniu z podawanym przez 24-48 tygodni peginterferonem alfa oraz rybawiryną: - Jeżeli miano RNA HCV pozostaje niewykrywalne zarówno w 4. tygodniu, jak i w 12. tygodniu leczenia, wówczas wszystkie 3 składki schematu należy podawać przez łącznie 24 tygodnie. - W przypadku osiągnięcia niewykrywalnego miana RNA HCV, lecz nie w obu badanych tygodniach leczenia 4. i 12., należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Daklinza po 24 tygodniach, a peginterferon alfa i rybawirynę podawać nadal, przez łącznie 48 tygodni.																													
Wtyczne dotyczące dawkowania rybawiryny Dawka rybawiryny stosowana w połączeniu z produktem leczniczym Daklinza jest zależna od masy ciała (1000 lub 1200 mg u pacjentów o masie ciała odpowiednio <75 kg lub ≥75 kg). Należy zapoznać się z ChPL dla rybawiryny. U pacjentów z marskością wątroby klasy A, B lub C wg skali Childa-Pugha lub z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby zalecana początkowa dawka rybawiryny wynosi 600 mg na dobę podczas posiłków. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją stopniowo zwiększać do maksymalnie 1000-1200 mg na dobę (w zależności od tego, czy masa ciała jest mniejsza, czy większa niż 75 kg). Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, należy ją zmniejszyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, na podstawie wyników oznaczeń stężenia hemoglobiny i klirens kreatyniny.																													

	<p><i>Modyfikacja dawki, przerwanie i zaprzestanie leczenia</i></p> <p>Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Daklinza w związku z wystąpieniem działań niepożądanych. Jeżeli z uwagi na działania niepożądane niezbędne jest przerwanie leczenia składnikami schematu, produktu leczniczego Daklinza nie wolno podawać w monoterapii. Nie ma wytycznych dotyczących zaprzestania leczenia wirusologicznego, odnoszących się do skojarzonego stosowania produktu leczniczego Daklinza z sofosbuvirem.</p> <p><i>Zaprzestanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia produktem Daklinza, peginterferonem alfa i rybawiryną</i></p> <p>Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR); dlatego zaleca się zaprzestanie leczenia u tych pacjentów.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daklataswir jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, Daklinza

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22 sierpnia 2014, Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych
Status leku sierocoego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, Daklinza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2015 z dnia 26 czerwca 2015 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Daklinza (dichlorowoderek daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Bezinterferonowa terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby pozwala na skuteczne leczenie etiotropowe – trwałą odpowiedź wirusologiczną. Brak jest jednak dowodów pochodzących z badań randomizowanych z długim okresem obserwacji pozwalających określić w sposób bezpośredni wpływ nowych terapii na ograniczenie występowania raka wątroby i/lub śmiertelności całkowitej. Wg większości autorów trwałą odpowiedź wirusologiczną stanowi jednak akceptowalny punkt końcowy dla oceny skuteczności nowych interwencji. Ograniczonej jakości i ilości badania kliniczne, prowadzone w większości na małych liczebnie populacjach innych niż europejska, których wyniki dostępne są w części wyłącznie w postaci doniesień abstraktowych, wskazują z umiarkowanym prawdopodobieństwem na skuteczność bezinterferonowej terapii daklataswirem w skojarzeniu z [REDAKTOWANE]. Skuteczność tego skojarzenia wydaje się jednak co najwyżej nie większa, lub mniejsza, od alternatywnych schematów terapii bezinterferonowej. [REDAKTOWANE]</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy opłacalności kosztowej, przy przyjęciu proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, stosowanie leczenia opartego na daklataswirze jest kosztowo-opłacalne. Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej terapii bezinterferonowej niesie jednak ze sobą szczególnie duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego. W przypadku przedkładanego programu zastrzeżenia dotyczące instrumentu dzielenia ryzyka obejmują między innymi konieczność finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE].</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza (dichlorowoderek daklataswiru), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991184971, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
nr 56/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r.	<p>lekiem przeciwwirusowym, w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, wskazuje, że wyniki badań i analiz nie stanowią uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Daklinza.</p> <p>Wątpliwości budzi jakość przedstawionych dowodów naukowych. Wnioskowana terapia została bezpośrednio oceniona w porównaniu z terapią trójlekową z badaniem przeprowadzonym w populacji N=230 pacjentów, opublikowanym jako abstrakt/doniesienie konferencyjne, z metodyką ocenioną nisko (na 1 pkt w skali Jadad), w którym zauważa się nierówny udział pacjentów z poszczególnymi typami włóknienia wątroby, a badanie trwało 24 tygodnie. Porównania z terapią dwulekową mają podobne ograniczenia metodyczne.</p> <p>W związku z umieszczeniem w nowym obwieszczeniu wchodzącym w życie 1 lipca 2015 roku programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) – Załącznik B.71 do obwieszczenia” dostępne będą inne technologie bezinterferonowe.</p> <p>Czas obserwacji w przytoczonych badaniach jest stosunkowo krótki. Podkreślić należy, że uzyskanie SVR jest uważane za prognostyk efektów leczenia, ale nie jest gwarancją braku nawrotu choroby, czy nie wystąpienia w przyszłości marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Brak jest także danych wskazujących na wpływ ocenianej terapii na kliniczne punkty końcowe, takie jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowo-komórkowego i śmiertelność. Wskazać należy, że populacja w przedstawionych dowodach naukowych nie pokrywała się z tą, w której lek miałby być refundowany, w związku z czym trudno przewidzieć w jakim stopniu efekty przedstawione w analizach wnioskodawcy mogą być powtórzone w praktyce klinicznej.</p> <p>Niezależnie od proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, ze względu na krótki czas obserwacji pacjentów, w przypadku leczenia WZW C istotne jest uzależnienie finansowania przedmiotowych terapii od odpowiedzi na leczenie w oparciu o SVR12 i/lub SVR24 uzyskany w praktyce klinicznej.</p> <p>Ponadto, w opinii Prezesa na dalsze wnioskowanie o zasadności stosowania i finansowania przedmiotowych terapii wpływ może mieć fakt planowania na drugą połowę 2015 r. przygotowanie raportu dotyczącego nowych terapii w leczeniu zakażeń wirusem HCV w ramach EUnetHTA rapid assessment (REA). Ocenie mają być poddane następujące leki: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir, sofosbuwir and ledaspiwir, ombitaswir, parytaprewir, rytonawir and dazabuwir i/lub kombinacje tych produktów.</p> <p>Zaproponowany program lekowy może być organizacyjnie trudny do realizacji ze względu na zapisy, które wskazują na stosowanie schematu z lekiem nie posiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie kraju, a to skutkować może koniecznością zaopatrywania pacjentów w lek w drodze importu docelowego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Daklinza (daklataswir), kod EAN 5909991184971 – [redacted]; Daklinza (daklataswir), kod EAN 5909991184988 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca, 1135.2, Leki przeciwwirusowe - daklataswir
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria: a) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; b) obecność przeciwciał anti-HCV; c) 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; d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem 3 HCV, bez marskości wątroby.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Aktualnie lek Daklinza finansowany jest już ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1135.2 *Leki przeciwwirusowe – daklataswir* w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1b, w związku z czym nie ma konieczności tworzenia nowej grupy limitowej.

Lek będzie stosowany w ramach programu lekowego, więc będzie udostępniany pacjentom bezpłatnie.

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.

[Raport AOTMiT OT.4351.4.2017]

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 6. 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 kęsovą	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 kęsovą	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
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 7. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak włóknienia	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 z wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anti-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.

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.

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.

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 zwłóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia.

[Raport AOTMiT OT.4351.4.2017]

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 zwłóknienia wątroby.

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 zwłóknieniem 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, krieglobulinemia, liszaj płaski, porfirię skórna, chłoniaki B-NHL i inne,

- z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV,
- współzakażonych HBV.

Postępowania ogólne polega na zakazie spożywania alkoholu, który nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości. Chorych na przewlekłe WZW typu C podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) należy wdrożyć program redukcji masy ciała.

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 8. Podział leków stosowanych w leczeniu WZW-C

Grupy leków	Klasy	Leki
DAA	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir 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.

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

[Raport AOTMiT OT.4351.4.2017]

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR (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 wirerii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia

peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. relapse) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. no response).

[Raport AOTMiT OT.4351.4.2017]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono innych niż zidentyfikowane przez wnioskodawcę wiarygodnych źródeł pozwalających oszacować populację docelową. Również opinia eksperta nie pozwala na prawidłowe oszacowanie populacji docelowej.

W opinii analityka Agencji oszacowanie populacji docelowej przeprowadzone przez wnioskodawcę jest prawidłowe.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE - The National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance>)
- NHMRC - National Health and Medical Research Council (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- NGC - National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>)
- New Zealand Guidelines Group (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- SIGN - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- Trip DataBase (www.tripdatabase.com)
- USA – AHRQ (Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>))
- GIN (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w 18.05.2017 r. Korzystano również z referencji bibliograficznych przekazanych przez eksperta. Ograniczono się do rekomendacji opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polska Grupa Ekspertów HCV 2017	Optymalną opcją terapeutyczną jest 12 tyg. schemat SOF/VEL, 12 tyg. schemat SOF + PegIFN-alfa + RBV zapewnia taką samą skuteczność, szczególnie u chorych bez marskości. Ograniczeniem terapii interferonowej są jednak przeciwwskazania i działania niepożądane z nią związane. W przypadku nietolerancji interferonu można obniżyć dawkę leku lub można kontynuować leczenie do 24 tyg. dwoma innymi lekami. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie SOF + RBV ± PegIFN-alfa powinni otrzymywać schemat 12 tyg. SOF/VEL ± RBV. Alternatywnie można rozważyć 24 tyg. SOF + DCV + RBV.
GESA, ASHM, AHA, ASID Australia 2017	W populacji pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest 12 tygodniowy schemat DCV + SOF. Pozostałymi rekomendowanymi schematami są SOF + PR stosowany przez 12 tyg. (zwłaszcza u chorych, u których schematy zawierające DAA I linii okazały się nieskuteczne) oraz SOF + RBV stosowany przez 24 tyg.
NICE 2015, 2017	Schemat SOF + VEL jest rekomendowany bez ograniczeń co do wcześniejszego leczenia. Schemat DCV + SOF nie jest rekomendowany do stosowania przez 12 tygodni u pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych, stosowanie tego schematu zaleca się jedynie u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN α u pacjentów bez marskości wątroby, ale z obecnością włóknienia wątroby znacznego stopnia. Schemat SOF + PR jest zalecany niezależnie od występowania marskości wątroby u chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo, natomiast u chorych uprzednio nieleczonych powinien być stosowany ty ko wówczas gdy występuje marskość wątroby.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Utrzymano w ważności rekomendacje dotyczące leczenia schematem PR, który zaleca się u pacjentów zarówno uprzednio nieleczonych, jak i leczonych nieskutecznie lub u których wystąpił nawrót choroby.
AASLD 2017	<p>W populacji osób bez marskości zaleca się stosowanie schematu DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg.</p> <p>Ponadto, u pacjentów z HCV GT3, niezależnie od występowania marskości, u których wcześniejsze leczenie oparte na terapii SOF się nie powiodło (bez wcześniejszego leczenia NS5A) zaleca się stosowanie schematu SOF + DCV + RBV przez 24 tygodnie lub ELB + GRV + SOF przez 12-16 tyg. lub SOF + VEL + RBV przez 12 tyg.</p> <p>W terapii HCV (wszystkie GT) nie zaleca się stosowania następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV przez 24 tyg. • PEG-IFN + RBV ± sofosbuvir, simeprevir, telaprevir lub boceprevir • Monoterapia PEG-IFN, RBV lub DAA <p>Ponadto, niezależnie od występowania marskości wątroby, u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania IFN zalecany jest schemat SOF + PR przez 12 tyg. Natomiast u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN, a także z przeciwwskazaniami do DCV zaleca się 24-tygodniowy schemat SOF + RBV.</p> <p>Dla pacjentów bez marskości wątroby, po niepowodzeniu leczenia schematem PR rekomenduje się stosowanie 12-tygodniowego schematu DCV + SOF lub ewentualnie schematu SOF + PR, o ile nie występują przeciwwskazania do IFN.</p> <p>Pacjenci po niepowodzeniu terapii SOF + RBV z obecnością przeciwwskazań do stosowania IFN powinni być otrzymani 24-tygodniowym schematem DCV + SOF + RBV, natomiast pacjenci bez takich przeciwwskazań powinni otrzymać 12-tygodniowy schemat SOF + PR.</p> <p>Terapia PR, monoterapia PEG IFNα czy RBV oraz terapie oparte na TLV, BOC i SMV są niezalecane do stosowania w terapii pacjentów z HCV GT3.</p>
VA/OPH 2017	<p>Pacjentom wcześniej nieleczonym zaleca się schemat SOF/VEL przez 12 tyg.</p> <p>Pacjentom wcześniej leczonym (schematem SOF + RBV ± PEG-IFN) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL przez 12 tyg. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Zaleca się przeprowadzenie testu NS5A RAS, dodanie RBV jeśli obecne Y93H ◦ Dodanie RBV jeśli pacjent przyjmował SOF <p>Pacjentom wcześniej leczonym (schemat zawierający NS5A) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR + SOF + RBV (nie potwierdzone przez FDA) • SOF/VEL + RBV (schemat 24 tyg. nie potwierdzony przez FDA) <p>Poza tym, jako schematy alternatywne (mogące być skuteczne i tolerowane ale cechujące się pewnymi niedogodnościami w porównaniu z innymi schematami leczenia) podano:</p> <p>DCV + SOF 12 tyg. u pacjentów wcześniej nieleczonych</p> <p>DCV + SOF 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych PEG-IFN/RBV</p> <p>DCV + SOF + RBV 12-16. u pacjentów wcześniej PEG-IFN/RBV + SOF</p>
DGVS 2016*	U pacjentów bez marskości wątroby zalecany jest dwulekowy schemat DCV + SOF stosowany przez 12 tygodni. Zalecaną opcją leczenia takich pacjentów jest również stosowany przez 12 tygodni schemat SOF + VEL.
WHO 2016	W populacji pacjentów bez marskości zaleca się stosowanie leczenia DCV + SOF lub SOF + RBV.
AFEF 2016**	<p>W populacji osób bez marskości wątroby zaleca się stosowanie schematu DCV + SOF przez 12 tyg.</p> <p>Dodatkowo jako opcję alternatywną wskazuje się schemat SOF + VEL.</p> <p>U chorych z HCV GT3 nie zaleca się stosowania schematu SOF + LDV.</p>
EASL 2016	<p>U osób bez marskości wątroby rekomenduje się stosowanie schematu DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg (pacjenci uprzednio nieleczeni).</p> <p>Jeśli nie przeprowadzono testu polimorfizmu NS5A lub jeśli wykazano polimorfizm NS5A RAS Y93H, pacjenci uprzednio leczeni i bez marskości powinni otrzymywać 12-tygodniowy schemat DCV + SOF + RBV lub SOF + VEL + RBV. Pacjenci bez NS5A RAS Y93H powinni przyjmować schemat DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg bez RBV.</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniami lub słabą tolerancją rybawiryny powinni otrzymywać schemat DCV + SOF lub SOF + VEL przez 24 tyg.</p> <p>Schemat SOF + RBV jest uważany przez EASL za suboptymalnie skuteczny w populacji pacjentów zakażonych HCV GT3 i nie zaleca się jego stosowania. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy nie ma możliwości zastosowania wyżej rekomendowanych schematów SOF+ DCV lub SOF/velpatasvir. W tej sytuacji dopuszcza się także zastosowanie schematów SOF + PR lub PR. Ponadto, w populacji zakażonej HCV GT3 nie rekomenduje się stosowania takich schematów jak SOF + LDV, PR + SMV, SOF + SMV, PTV/r/OBV oraz PTV/r/OBV/DSV.</p>
CASL 2015	<p>Schematem zalecanym u pacjentów bez marskości wątroby jest SOF + RBV przez 24 tyg. Jako alternatywną opcję leczenia, podaje się schemat bezinterferonowy SOF + LDV + RBV stosowany przez 12 tyg. lub schemat SOF + PR stosowany przez 12 tyg.</p> <p>Nie rekomenduje się terapii PR w populacji z marskością wątroby. Ponadto nie zaleca się schematów: SOF + SMV, PR w skojarzeniu z inhibitorami proteazy (np. TLV, BOC, SMV), a także schematu PTV/r/OBV/DSV + RBV.</p>

* Publikacja w języku niemieckim. Cytat z APD wnioskodawcy.

** Publikacja w języku francuskim. Cytat z APD wnioskodawcy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Technologia medyczna	Ekspert
	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Stosowana obecnie	A. Sofosbuvir z rybawiryną B. pegylowany interferon alfa 2a plus rybawiryna plus sofosbuvir
Która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona	A. Sofosbuvir z rybawiryną B. pegylowany interferon alfa 2a plus rybawiryna plus sofosbuvir
Najtańsza	Sofosbuvir z rybawiryną.
Najszybsza	Pacjenci za własne pieniądze sprowadzają z Indii najskuteczniejszy w tym wskazaniu generyczny produkt odpowiadający kombinacji Eplusa (sofosbuvir plus velpataswir) firmy Gilead, sprowadzają też Daklinze dołączając do przydzielanej im przez NFZ terapii sofosbuvir z rybawiryną
Rekomendowana	.*

* podano jedynie referencje bibliograficzne

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2017.51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: peginterferon alfa 2b, rybawiryna i sofosbuvir w ramach programów.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1074.2, Peginterferonum alfa 2b - B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)								
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	bezpłatny	0
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	712,8	748,44	748,44	bezpłatny	0
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	475,2	498,96	498,96	bezpłatny	0
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	891	935,55	935,55	bezpłatny	0
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	594	623,7	623,7	bezpłatny	0
1075.0, Ribavirinum - B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)								
Copegus, tabl. powł., 200 mg	168 tabl. powł.	5909990996223	1075.0, Ribavirinum	1728	1814,4	1814,4	bezpłatny	0
Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1577,26	1656,12	1656,12	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1135.4, Leki przeciwwirusowe – sofosbuwir – B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)								
Sovaldi, tabl. powł., 400 mg	28 szt.	5391507140975	1135.4, Leki przeciwwirusowe - sofosbuwir	62640	65772	65772	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> SOF + RBV stosowane przez 24 tygodnie, SOF + PR stosowane przez 12 lub 24 tygodnie*. 	<p>Zgodnie z wymogami dotyczącymi wyboru komparatora dla ocenianej interwencji analiza powinna zawierać „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. Zatem jako komparatory dla DCV + SOF +/- RBV wskazano terapię zawierającą DAA nowej generacji stosowaną zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych. Terapia niezawierająca DAA nowej generacji, oparta o stosowanie pegylowanego interferonu α i rybawiryny (PR) nie została ujęta w niniejszej analizie ze względu na fakt, że po rozpoczęciu refundacji schematów zawierających SOF, jej znaczenie i zastosowanie znacznie zmalało. Ze względu na niższą skuteczność oraz gorszy profil bezpieczeństwa schemat PR jest także o wiele rzadziej – w porównaniu z schematami zawierającymi DAA – zalecany w rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia zakażenia HCV GT3 bez obecności marskości wątroby.</p>	Brak uwag.

* (zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i RBV)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV GT3 bez marskości wątroby <i>Do analizy włączano badania, w których pacjenci z HCV GT3 stanowili przynajmniej 60% wszystkich pacjentów, (jeżeli pacjenci z HCV GT3 stanowili mniej niż 60%, ale raportowano wyniki dla tej podgrupy chorych badanie także włączano do analizy).</i>	Populacja składająca się z pacjentów: · oczekujących na przeszczep lub po przeszczepach narządów, · z ostrym lub nawracającym HCV, · z marskością wątroby, · z HCC, · narkomani.	Wykluczenie z przeglądu pacjentów: · po przeszczepach narządów, · narkomanów nie znajduje odzwierciedlenia w zaproponowanym projekcie programu lekowego.
Interwencja	DCV12 + SOF12	· DCV w dawce innej niż 60 mg, · SOF w dawce innej niż 400 mg <i>Do analizy włączano badania, w których:</i> · przynajmniej jedno ramię obejmowało terapię z zakresu interwencji lub komparatorów, · schemat dawkowania był zgodny z ChPL Daklinza i ChPL Sovaldi. · pacjenci stosujący dany schemat stanowili przynajmniej 90% pacjentów w grupie.	Prawidłowo dobrana
Komparatory	SOF12 + PR12, SOF24 + PR24 ^a , SOF24 + RBV24		-
Punkty końcowe	· trwała odpowiedź wirusologiczna mierzona po 12 tyg. lub 24 tyg. od zakończenia terapii (SVR12/SVR24), · przełom wirusologiczny, · nawrót choroby, · bezpieczeństwo terapii (AE, SAE, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, zaprzestanie terapii z powodu AE)	-	Brak uwzględnienia punktów końcowych dotyczących jakości życia i przeżycia całkowitego.
Typ badań	· randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, · prospektywne badania obserwacyjne, · retrospektywne badania obserwacyjne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, · rejestry pacjentów. Poszukiwano także przeglądów systematycznych, które uwzględniały analizę dla schematu DCV + SOF.	-	Prawidłowo dobrane, uwzględniające badania o najwyższej jakości.
Inne kryteria	· badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, · badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne	· randomizacja przeprowadzona w grupie uzyskującej RVR w ramach leczenia wstępnego	Prawidłowo dobrane

^a Zgodnie z ChPL Sovaldi zalecany schemat trwa 12 tyg., przy czym należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie IFN (np. zaawansowane włóknienie / marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną).

W przeglądzie uwzględniono SVR12, który jest zalecany jako punkt końcowy przez instytucje regulatorowe (FDA 2016). Jednakże pozostaje wątpliwość co do związku SVR12 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.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, w tym MEDLINE i Biomed Central, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Jako datę wyszukiwania podano 20.12.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystania haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, komparatorów i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8.05.2017 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 4 badania dla interwencji, w tym 2 badania dla efektywności klinicznej i 2 dla efektywności rzeczywistej,
- 14 badań dla komparatorów, w tym 9 badań dla efektywności klinicznej i 5 dla efektywności rzeczywistej.

Tabela 14. Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla interwencji

Badanie	Publikacja	Typ
Efektywność kliniczna		
ALLY-2	Wyles 2015a	RCT/nRCT
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT02032)	
ALLY-3	Nelson 2015a	nRCT
	Nelson 2015b	
	Nelson 2015c	
	Nelson 2015d	
	Nelson 2015e	
	Nelson 2015f	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT02032901)	
Efektywność rzeczywista		
Compassionate use program (CUP) – Francja	Hezode 2015a	Rejestr pacjentów
	Hezode 2015b	
	Lacombe 2015a	
	Lacombe 2015b	
DHC-R	Mauss 2016a	

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego komparatorów

Badanie	Publikacja	Typ
Efektywność kliniczna		
ASTRAL-3	Foster 2015a	RCT
	Mangia 2015a	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT02201953)	
BOSON	Foster 2015b	RCT
	Foster 2015c	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01962441)	
ELECTRON	Gane 2013a RCT	RCT
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01260350)	
LONESTAR-2	Lawitz 2015	nRCT
	Lawitz 2014	
	Pianko 2014	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01808248)	
VALENCE	Zeuzem 2014a	RCT
	Hezode 2014	
	Younossi 2014	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01682720)	
PHOTON-1	Sułkowski 2014c	nRCT
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01667731)	
PHOTON-2	Molina 2015	nRCT
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01783675)	
Shah 2016	Shah 2016a	RCT
	Shah 2016b	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT02074514)	
Isakov 2016	Isakov 2016	RCT
	Zhdanov 2015a	
	Zhdanov 2015b	
	Chulanov 2014	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01896193)	
Efektywność rzeczywista		
TRIO	Kowdley 2015a	Rejestr pacjentów
	Kowdley 2015b	
HCV-TARGET	Feld 2016	Rejestr pacjentów
	Jensen 2014	
	Nelson 2015f	
	Welzel 2015c	
	Welzel 2015d	
	Raport ze strony clinicaltrial.gov (NCT01474811)	
GECCO	Wehmeyer 2016	Badanie obserwacyjne prospektywne
Mehta 2016	Mehta 2016	
Satsangi 2016	Satsangi 2016a	

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Efektywność kliniczna			
ALLY-2 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol–Myers Squ bb	Wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy: <ul style="list-style-type: none"> dla chorych nieleczonych przeciwwirusowo – porównanie w układzie grup równoległych, randomizowane, otwarte, dla chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo – badanie nierandomizowane, otwarte. <u>Schemat leczenia</u> (12 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> DCV: doustnie 60 mg/dzień; SOF: doustnie 400 mg/dzień. <u>Follow-up:</u> 24 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1–6; 3) Pacjenci wcześniej leczeni (zakończone w ciągu 12 m-cy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN α \pm RBV, NS5B, w tym SOF) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA); 4) Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml podczas kwalifikacji; 5) Pacjenci z koinfekcją HIV (leczeni lub nieleczeni terapią antyretrowirusową); 6) W przypadku stosowania terapii antyretrowirusowej, obecność <50 kopii wirusa HIV-1/mL RNA wykazana podczas badania kwalifikacyjnego i <200 kopii na co najmniej 8 tyg. przed badaniem kwalifikacyjnym oraz a liczbę komórek CD4+ wynoszącą przynajmniej 100/mL; 7) Ujemny wynik HBsAg; 8) BMI 18–35 kg/m ² ; 9) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnym, testem FibroScan ($>14,6$ kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikujących testu FibroTest (wynik $\geq 0,75$) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI ^a (wynik >2) <u>Liczba pacjentów</u> DCV12 + SOF12 uprzednio nieleczeni, N=101 DCV12 + SOF12 uprzednio leczeni, N=52**	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (SVR), poziom HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> AE i SAE, nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych, zgon, utrata z badania
ALLY-3 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol–Myers Squ bb	Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie III fazy, porównanie w układzie grup równoległych <u>Schemat leczenia</u> (12 tyg.): <ul style="list-style-type: none"> DCV: doustnie 60 mg/dzień; SOF: doustnie 400 mg/dzień. <u>Follow-up:</u> 24 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 36 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 3; 3) Poziom HCV RNA $\geq 10\,000$ IU/ml podczas wizyty kwalifikacyjnej; 4) Pacjenci wcześniej leczeni (zakończone w ciągu 12 miesięcy przed badaniem kwalifikacyjnym, wcześniejsze leczenie IFN α \pm RBV, SOF + RBV, lub innymi lekami anty HCV, jak inhibitory cyklofilin lub microRNA) i nieleczeni (niestosujący wcześniej jakichkolwiek preparatów IFN, RBV oraz preparatów z grupy DAA); 5) BMI 18–35 kg/m ² ; 6) Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (maksymalnie do 50% w każdej z grup) poświadczoną: biopsją wątroby (skala METAVIR4) w dowolnym momencie przed badaniami kwalifikacyjnym, testem FibroScan ($>14,6$ kPa) wykonanym w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania (dzień 1) lub za pomocą wykonanego w czasie badań kwalifikacyjnych testu FibroTesta (wynik $\geq 0,75$) połączonym z określeniem poziomu stężenia AST przy pomocy indeksu APRI ^a (wynik >2) <u>Liczba pacjentów</u> DCV12 + SOF12 uprzednio nieleczeni, N=101 DCV12 + SOF12 uprzednio leczeni, N=51	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (SVR), poziom HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, nawrót), <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> AE i SAE, nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych, zgon, utrata z badania
Efektywność rzeczywista			
<i>Compassionate use program</i> – Francja	Program podawania leku DCV ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem do obrotu u pacjentów zakażonych HCV o dowolnym genotypie (rejestr	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Obecność przewlekłego zakażenia HCV GT3;	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (SVR),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	pacjentów). Analiza obejmuje wyniki z 221 ośrodków na terenie Francji dla pacjentów z HCV o genotypie 3.	3) Zaawansowana choroba wątroby – włóknienie wątroby ocenione na ≥ 3 w skali METAVIR (FibroScan $\geq 9,6$ kPa lub FibroTest $\geq 0,59$) lub ciężka choroba zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwanie na przeszczep wątroby lub nerki <u>Liczba pacjentów</u> DCV24 + SOF24, N=166 DCV24 + SOF24 + RBV24, N=53 DCV12 + SOF12 ± RBV12, N=63 [#]	<ul style="list-style-type: none"> poziom HCV RNA, <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> AE i SAE, zgon, utrata z badania, zaprzestanie terapii z powodu AE
DHC-R <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (rejestr pacjentów) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DCV + SOF stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z HCV o GT 3	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci zakażeni HCV, stosujący leczenie DAA od lutego 2014 do lutego 2016 roku <u>Liczba pacjentów</u> DCV12 + SOF12 ± RBV12, CV24 + SOF24 ± RBV24 (w tym 66 osób bez obecności marskości wątroby leczonych schematem DCV12 + SOF12), N=383	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (SVR), niepowodzenie wirusologiczne (nawrót, przełom wirusologiczny) <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> AE, utrata z badania

* Pacjentów uprzednio leczonych było 53. Jednak 1 pacjent został mylnie przydzielony do grupy pacjentów uprzednio nieleczonych (analizowany był również w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych).

[#] 58 pacjentów stosujących DCV12 + SOF12 oraz 5 pacjentów stosujących DCV12 + SOF12 + RBV12.

^a Wskaźnik APRI to stosunek transaminazy asparaginowej AST do liczby o płytek krwi (ang. *AST to platelet ratio index*).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 18.2.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w tym badania dla komparatora, zostały opisane w rozdziale 18.2 i 18.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań włączonych do przeglądu. Badania RCT oceniano za pomocą skali Jadad i oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Wnioskodawca nie przedstawił jednak uzasadnienia dla ocen. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, w wielu punktach jest ona niezgodna z oceną wystawioną przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej zamieszczono ocenę wnioskodawcy i analityków Agencji.

Tabela 17. Ocena RCT wg Cochrane

Ryzyko błędu		ALLY-2	ASTRAL-3	BOSON	ELECTRON	VALENCE	Shah 2016	Isakov 2016
Ocena wnioskodawcy		Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji, wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji oraz utraty, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, raportowania oraz innych błędów.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji, niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania, detekcji, utraty, raportowania oraz innych błędów.
Ocena Agencji	Procedura randomizacji	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko Brak opisu metody randomizacji.
	Utajnienie randomizacji	Niejasne ryzyko Brak opisu	Niejasne ryzyko Brak opisu	Niskie ryzyko Losowa alokacja pacjentów	Niejasne ryzyko Brak opisu	Niejasne ryzyko Brak opisu	Niejasne ryzyko Brak opisu	Niejasne ryzyko Brak opisu
	Zaślepienie chorych i personelu medycznego	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.	Ryzyko wysokie. Brak zaślepienia w badaniu.
	Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.	Ryzyko nieznane Brak opisu.
	Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych	Niskie ryzyko Brak niekompletnych danych końcowych
	Selektywna prezentacji wyników	Niskie ryzyko Protokół badania jest dostępny i wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Protokół badania jest dostępny i wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane	Niskie ryzyko Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane
Inne	-	-	-	-	-	-	-	

Pozostałe badanie włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały ocenione w skali NICE, wyniki oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena wg skali NICE

Badanie	Ocena	Uzasadnienie
Compassionate use program Europa (CUP – Europa)	7/8	nie przyznano punktu za brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny
DHC-R	6/8	nie przyznano punktu za brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny i jasno przedstawionych kryteriów w/wykl
ALLY-2	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
ALLY-3	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
TRIO	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
HCV-TARGET	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
GECCO	6/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i niejasno przedstawione kryteria w/wykl
Mehta 2016	7/8	nie przyznano punktu za brak wielośrodkowego charakteru badania
Satsangi 2016	6/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny i za brak wielośrodkowego charakteru badania
ELECTRON	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
LONESTAR2	6/8	nie przyznano punktu za fakt realizacji badania w jednym ośrodku oraz za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
VALENCE	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
PHOTON-1	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny
PHOTON-2	7/8	nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (fragment AKL wnioskodawcy s. 95):

Brak wyników bezpieczeństwa raportowanych w badaniach dla subpopulacji z brakiem marskości wątroby (konieczność wnioskowania w oparciu o dane dla populacji mieszaną odnośnie do obecności marskości wątroby). Obecność marskości wątroby ma wpływ na stan ogólny pacjenta, może także być związana ze zdarzeniami obserwowanymi w trakcie terapii anty-HCV.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań zawierających bezpośrednie porównania z komparatorem stanowi poważne ograniczenie.
- Brak uwzględnienia w badaniach punktów końcowych dotyczących jakości życia i przeżycia całkowitego.
- Krótki okres obserwacji w badaniach uniemożliwiający ocenę długotrwałych efektów leczenia wnioskowanym lekiem.
- Dla części z włączonych do przeglądu badań, w tym rejestrów pacjentów dotyczących interwencji wnioskowanej (CUP-Francja i DHC-R), wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesienia konferencyjnego. Dane ze źródeł nierecenzowanych cechują się mniejszą wiarygodnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (fragment AKL wnioskodawcy s. 95):

W analizowanej populacji chorych dostępne są wyłącznie badania bez grupy kontrolnej, w związku z czym konieczne było wnioskowanie pośrednie metodą jakościową. Należy jednak zwrócić uwagę, że taka jest specyfika badań przeprowadzanych w ramach oceny terapii anty-HCV – są to najczęściej badania bez grup kontrolnych ze względu na fakt, że SVR jest punktem końcowym na który nie obserwuje się efektu wpływu stosowania placebo.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowano główne wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Dodatkowe wyniki analizy bezpieczeństwa znajdują się w rozdziale 18.4 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3

Schemat leczenia	Badanie	Skuteczność (n/N(%))		
		SVR12	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV12 + SOF12	ALLY-2 ^a	9/9 (100%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)
	ALLY-3	105/109 (96%)	0/109 (0%)	5/109 (5%)
	Łącznie	<u>114/118 (97%)</u>	0/118 (0%)	5/118 (4%)
SOF24 + RBV24	ASTRAL-3	163/187 (87%)	bd	bd
	PHOTON-1 ^a	11/11 (100%)	0/11 (0%)	bd
	PHOTON-2 ^a	73/80 (91%)	0/80 (0%)	bd
	VALENCE	172/190 (91%)	bd	bd
	Shah 2016	22/23 (96%)	0/23 (0%)	bd
	Isakov 2016	25/26 (96%)	0/26 (0%)	1/26 (4%)
	BOSON	109/126 (87%)	bd	bd
	Łącznie	<u>575/643 (89%)</u>	0/140 (0%)	1/26 (4%)
SOF12 + PR12	BOSON	117/123 (95%)	0/123 (0%)	bd
	ELECTRON	11/11 (100%)*	0/11 (0%)	0/11 (0%)
	LONESTAR2	10/12 (83%)*	0/12 (0%)	1/12 (8%)
	Łącznie	<u>138/146 (95%)</u>	0/146 (0%)	1/23 (4%)
SOF24 + PR24	bd	<u>bd</u>	bd	bd
SOF12-24 + PR12-24	bd	<u>bd</u>	bd	bd

* Wynik jest także wynikiem SVR24.

a) W badaniach ALLY-2, PHOTON-1 i PHOTON-2 100% pacjentów miało koinfekcję HIV.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV vs SOF + PR/RBV w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3

Schemat leczenia	Badanie	Skuteczność (n/N(%))		
		SVR12	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
DCV12 + SOF12	CUP – Francja	24/25 (96%)	bd	bd
	DHC-R	63/66 (96%)*	bd	bd
	Łącznie	<u>87/91 (96%)*</u>	bd	bd
SOF24 + RBV24	TRIO	32/44 (73%)	bd	bd
	HCV-TARGET	64/82 (78%)	2/82 (2%)	10/82 (12%)
	GECCO	40/48 (83%)	bd	bd
	Mehta 2016	25/25 (100%)	0/25 (0%)	0/25 (0%)
	Satsangi 2016	50/50 (100%)	0/50 (0%)	bd
	Łącznie	<u>211/249(85%)</u>	2/157 (1%)	10/107 (9%)
SOF12 + PR12	GECCO	<u>26/32 (81%)</u>	bd	bd
	Satsangi 2016	<u>20/20 (100%)</u>	0/20 (0%)	bd
	Łącznie	<u>46/52 (88%)</u>	0/20 (0%)	bd
SOF24 + PR24	bd	<u>bd</u>	bd	bd

Schemat leczenia	Badanie	Skuteczność (n/N(%))		
		SVR12	Przełom wirusologiczny	Nawrót choroby
SOF12–24 + PR12–24	HCV-TARGET	<u>7/8 (88%)</u>	0/8 (0%)	1/8 (13%)
	Łącznie ^a	<u>53/60 (88%)</u>	0/28 (0%)	1/8 (13%)

* SVR12 lub SVR24

a) Zsumowane dane dla HCV-TARGET (schematy 12-24 tyg.), GECCO, Satsangi 2016 (schematy 12 tyg.)

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności klinicznej odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy wskazuje, że SVR 12 uzyskało:

- 97% pacjentów, którzy stosowali schemat DCV12 + SOF12,
- 89% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF24 + RBV24,
- 95% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12 + PR12.

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla schematów SOF24 + PR24 i SOF12–24 + PR12–24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3.

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności rzeczywistej odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy wskazuje, że SVR 12 uzyskało:

- 96% pacjentów, którzy stosowali schemat DCV12 + SOF12,
- 85% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF24 + RBV24,
- 88% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12 + PR12,
- 88% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12–24 + PR12–24.

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla schematu SOF24 + PR24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF24 + PR24
AE ogółem	184/305 (60%)	1021/1143 (89%)	251/255 (98%)	bd
SAE ogółem	5/153 (2%)	53/1143 (5%)	16/255 (6%)	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0/305 (0%)	13/868 (1%)	7/255 (3%)	bd
Zgon	1/305 (<1%)	3/638 (<1%)	0/244 (0%)	bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	18%	29% ^a	40%	bd
Genotyp HCV	GT1–4	GT1–4	GT2–3	bd
Uwzględnione badania	ALLY-2, ALLY-3	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016	ELECTRON, BOSON, LONESTAR-2	Brak badań

a) Obliczenia na podstawie danych z 6 spośród 7 badań włączonych do analizy dla schematu SOF24 + RBV24 (w badaniu PHOTON-2 nie podano odsetka chorych z marskością wątroby uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa).

Tabela 22. Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12
AE	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (19%) • ból głowy (16%) • nudności (13%) • biegunka (9%) • bezsenność (6%) • wymioty (6%) • wysypka (6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (30%) • ból głowy (26%) • bezsenność (21%) • osłabienie (18%) • świąd (17%) • nudności (16%) • wysypka (14%) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie (44%) • duszność (36%) • anemia (29%) • choroba grypopodobna (27%) • depresja (27%) • bezsenność (24%) • nudności (24%)

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12
	<ul style="list-style-type: none"> • ból brzucha (5%) • ból stawów (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • suchość skóry (12%) • drażliwość (12%) • zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) • zapalenie jamy gardłowo-nosowej (12%) • biegunka (11%) • duszność wysiłkowa (11%) • kaszel (11%) • niestrawność (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • neutropenia (23%) • wysypka (19%) • pogorszenie nastroju (18%) • sztywność mięśniowo-szkieletowa (18%) • uczucie zimna (18%) • zakażenie dróg moczowych (18%) • zmniejszony apetyt (18%) • ból mięśni (17%) • duszność wysiłkowa (15%) • gorączka (15%) • trombocytopenia (15%) • kaszel (14%) • ból stawów (13%) • suchość skóry (13%)
SAE	<ul style="list-style-type: none"> • ból w klatce piersiowej (<1%) • nadużycie leków (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • omdlenie (<1%) • priapizm (<1%) • przełom nadciśnieniowy (<1%) • stan przedomdleniowy (<1%) • zator tętnicy płucnej (<1%)^b 	<ul style="list-style-type: none"> • leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (2%) • złamanie w obrębie stopy (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia (2%) • krwawienie z żyłaków przełyku (2%) • marskość wątroby (2%) <ul style="list-style-type: none"> • sepsa (2%) • zapalenie pęcherzyka żółciowego (2%)
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe stężenie lipazy (3%) • nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości związane ze stężenia lipazy, glukozy w surowicy lub bilirubiny całkowitej st. 3–4. (10%) • nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej (9%) • nieprawidłowe stężenie hemoglobiny (7%) • nieprawidłowa l. limfocytów (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe stężenie hemoglobiny (21%) • nieprawidłowa liczba neutrofilii (20%) • nieprawidłowa liczba leukocytów (8%) • nieprawidłowa liczba limfocytów (8%)
Odsetek chorych z marskością wątroby	18%	29% ^a	40%
Genotyp HCV	GT1–4	GT1–4	GT2–3
Uwzględnione badania	ALLY-2, ALLY-3	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016	ELECTRON, BOSON, LONESTAR-2

a) Obliczenia na podstawie danych z 6 spośród 7 badań włączonych do analizy dla schematu SOF24 + RBV24 (w badaniu PHOTON-2 nie podano odsetka chorych z marskością wątroby uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa).

b) Każde z wymienionych zdarzeń wystąpiło u jednej osoby (1/153 (<1%).

Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PR12	SOF12–24 + PR12–24
AE ogółem	bd	186/285 (65%)	bd	15/19 (79%)
SAE ogółem	44/468 (9%)	13/178 (7%)	bd	0/19 (0%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	7/636 (1%)	0/210 (0%)	0/55 (0%)	bd
Zgon	9/636 (1%)	4/203 (2%)	bd	bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	40% w badaniu DHC-R, bd w CUP-Francja ^a	48%	24%	58%
Genotyp HCV	GT3	GT1, GT3, GT4	GT1, GT3, GT4	GT3
Uwzględnione badania	CUP Francja, DHC-R	TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016, Satsangi 2016,	Satsangi 2016	HCV-TARGET

a) Populacja silnie obciążona. Kryterium włączenia do badania obejmowało m.in. włóknienie wątroby ocenione na ≥ 3 w skali METAV R (FibroScan $\geq 9,6$ kPa lub FibroTest $\geq 0,59$) lub ciężką chorobę zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwanie na przeszczep wątroby lub nerki.

Tabela 24. Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności rzeczywistej dla schematów DCV + SOF +/- RBV oraz SOF + RBV/PR

Punkt końcowy	DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	DCV12 + PR12	SOF12-24 + PR12-24
AE	<ul style="list-style-type: none"> osłabienie (10%) bezsenność / zaburzenia snu (6%) ból głowy (6%) biegunka (4%) zmęczenie (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> zmęczenie (26%) ból głowy (21%) bezsenność (20%) nudności (19%) anemia (15%) duszność (14%) wysypka (13%) zawroty głowy (12%) drażliwość (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> ból stawów (9%) choroba grypopodobna (7%) niestrawność (5%) zmęczenie (5%) anemia (4%) obniżenie stężenia hemoglobiny (4%) neutropenia (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> zmęczenie (42%) choroba grypopodobna (26%) wysypka (26%) anemia (16%) ból brzucha (16%) drażliwość (16%) zmniejszony apetyt (16%) bezsenność (11%) biegunka (11%) duszność (11%) kaszel (11%) osłabienie (11%) skurcze mięśni (11%) świąd (11%) zawroty głowy (11%)
SAE	<ul style="list-style-type: none"> dekompensacja wątroby (2%) rak wątrobowo-komórkowy (2%) ciężkie zakażenie (1%) SAE związane z procedurami medycznymi (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych st. 3-4.	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Odsetek chorych z marskością wątroby	40% w badaniu DHC-R, bd w CUP-Francja ^a	48%	24%	58%
Genotyp HCV	GT3	GT1, GT3, GT4	GT1, GT3, GT4	GT3
Uwzględnione badania	CUP Francja, DHC-R	TRIO, HCV-TARGET, Mehta 2016, Satsangi 2016,	Satsangi 2016	HCV-TARGET

a) Populacja silnie obciążona. Kryterium włączenia do badania obejmowało m.in. włóknienie wątroby ocenione na ≥ 3 w skali METAV R (FibroScan $\geq 9,6$ kPa lub FibroTest $\geq 0,59$) lub ciężką chorobę zewnątrzwątrobową lub nawrót HCV po przeszczepie wątroby lub oczekiwaniu na przeszczep wątroby lub nerki.

W większości badań, które wykorzystano w analizie bezpieczeństwa nie raportowano wyników oddzielnie dla pacjentów z marskością i bez marskości, dotyczą one zatem populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z HCV GT3).

W warunkach badań klinicznych przynajmniej jednego AE doświadczyło 60% osób leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF. U pacjentów, u których stosowano 24-tygodniowy schemat leczenia SOF + RBV przynajmniej jedno AE wystąpiło u 89% osób, stosowanie 12-tygodniowego interferonowego schematu SOF + PR powodowało wystąpienie przynajmniej jednego AE u 98% pacjentów.

W ramach badań klinicznych wśród pacjentów leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF najczęściej raportowane AE miały charakter niespecyficzny (zmęczenie, ból głowy oraz nudności). Populacja pacjentów leczonych schematem SOF24 + RBV24 w ramach badań klinicznych najczęściej doświadczała zmęczenia, bólu głowy i bezsenności. Z kolei wśród pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych schematem SOF12 + PR12 bardzo często występowały zarówno niespecyficzne, jak i poważniejsze dolegliwości, w tym w szczególności zmęczenie, duszność, anemia, choroba grypopodobna oraz depresja, a każde z tych zdarzeń zgłaszano u co najmniej 1/4 leczonych osób. Ponadto znaczny odsetek pacjentów leczonych schematem zawierającym interferon doświadczyło zaburzeń hematologicznych, w tym nieprawidłowego poziomu stężenia hemoglobiny (21%) oraz nieprawidłowej liczby neutrofilii (20%).

Brak badań dotyczących analizy bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematu SOF24 + PR24.

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie 12-tygodniowych schematów DCV + SOF związane było z występowaniem niespecyficznych zdarzeń takich jak osłabienie, zaburzenia snu i ból głowy. Pacjenci leczeni schematem SOF24 + RBV24 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najczęściej doświadczali zmęczenia, bólu głowy, bezsenności, a także nudności i anemii. Wśród pacjentów leczonych DCV12 + PR12 najczęściej zgłaszano wystąpienie bólu stawów, choroby grypopodobnej, niestrawności, zmęczenia i anemii. Z kolei najczęstszymi AE raportowanymi dla dłuższych schematów SOF + PR trwających 12–24 tygodnie były zmęczenie, choroba grypopodobna, wysypka, ból brzucha, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz anemia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Daklinza w skojarzeniu z sofosbuwirem

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy i nudności. Działania niepożądane 3. stopnia zgłaszano u mniej niż 1% pacjentów, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane 4. stopnia. Czterech pacjentów przerwało leczenie produktem Daklinza z powodu działań niepożądanych, z których tylko jedno zostało uznane za związane z badaną terapią.

Daklinza w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały zmęczenie, ból głowy, świąd, niedokrwistość, objawy grypopodobne, nudności, bezsenność, neutropenię, osłabienie, wysypkę, zmniejszenie apetytu, suchość skóry, łysienie, gorączkę, bóle mięśni, drażliwość, kaszel, biegunkę, duszność i bóle stawów. Do najczęstszych działań niepożądanych o ciężkości co najmniej 3. Stopnia (częstość 1% lub większa) należały: neutropenia, niedokrwistość, limfopenia i małopłytkowość. Profil bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną był podobny do obserwowanego w przypadku samego peginterferonu alfa i rybawiryny, w tym także u pacjentów z marskością.

Tabela 25. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	
Częstość występowania	<i>Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna</i> N=203	<i>Daklinza +sofosbuwir</i> N=476
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
bardzo często	niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
często	zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne		
często	bezsenność, drażliwość	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		
bardzo często	ból głowy	ból głowy
często	zawroty głowy, migrena	zawroty głowy, migrena
Zaburzenia naczyniowe		
często	uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
często	duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia układu pokarmowego		
bardzo często	nudności	
często	biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia	nudności, biegunka, bóle w nadbrzuszu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
często	wysypka, łysienie, świąd, suchość skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
często	ból stawów, ból mięśni	ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
bardzo często	zmęczenie	zmęczenie

W dniu 7.06.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących wnioskowanej technologii na stronach następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- <http://www.adrreports.eu/>

Na stronie URPL, EMA i FDA odnaleziono komunikaty do fachowych pracowników służby zdrowia z 2015 roku, które informowały o ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie bradykardii i bloku serca w związku z równoczesnym stosowaniem amiodaronu z produktem leczniczym Harvoni (zawierającym LDV i SOF) lub stosowaniem go z produktem leczniczym Daklinza (DCV) w skojarzeniu z produktem Sovaldi (SOF). Od momentu uzyskania zgody na obrót wyżej wymienionych leków odnotowano 8 przypadków ciężkiej bradykardii lub bloku serca. Spośród nich 3 przypadki dotyczyły pacjentów stosujących produkt Harvoni, natomiast 5 pozostałych odnotowano wśród pacjentów stosujących produkty Daklinza i Sovaldi. W jednym przypadku doszło do zatrzymania akcji serca, a w konsekwencji do zgonu, w 2 innych przypadkach konieczna była implantacja stymulatora serca. W związku z powyższym wszystkie agencje rekomendują zaprzestanie stosowania wskazanych DAA z amiodaronem, a jeśli nie jest to możliwe zalecają zachowanie szczególnej ostrożności oraz monitorowanie pacjentów przez 48 godzin od rozpoczęcia łącznego stosowania tych leków. Z uwagi na długi okres półtrwania amiodaronu zalecane jest również monitorowanie pacjentów, którzy mają rozpocząć terapię DAA, a którzy w ciągu ostatnich kilku miesięcy zaprzestali leczenia amiodaronem.

Na stronie FDA opublikowano zawiadomienie o zmianach w ulotce Sovaldi (SOF) poszerzających sekcję „ostrzeżenia i środki ostrożności” o informację dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczącą wymogu stosowania zarówno przez kobiety, jak i ich partnerów, dwóch efektywnych form antykoncepcji w okresie leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu w przypadku stosowania SOF w terapii skojarzonej z PR. Wprowadzona w ulotce zmiana zakłada również obowiązkowe wykonywanie comiesięcznych testów ciąży w trakcie trwania leczenia.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej (EMA, URPL)¹

- U pacjentów z towarzyszącym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C otrzymujących leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (z ciężkimi następstwami). Częstość występowania takich reaktywacji wydaje się być mała.
- Uważa się, że reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B jest wynikiem nagłego, spowodowanego leczeniem, ograniczenia liczebności wirusa zapalenia wątroby typu C (ponieważ wiadomo, że zakażenia współtowarzyszące osłabiają aktywność wirusa zapalenia wątroby typu B) i braku aktywności leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim stosowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.
- U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem leków przeciwwirusowych działających bezpośrednio stosowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. Pacjentów, u których występuje zarówno zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jak i C, należy poddać obserwacji i leczeniu zgodnemu z obecnymi wytycznymi i klinicznymi.
- Niezbędne są dalsze badania mające na celu ocenę ryzyka nawrotu lub wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe o bezpośrednim działaniu. Firmy zajmujące się sprzedażą takich leków zostały poproszone o przeprowadzenie badania prospektywnego w celu oceny ryzyka nawrotu wcześniej leczonego raka wątrobowokomórkowego oraz kohortowego badania prospektywnego u pacjentów z marskością wątroby w celu oceny częstości występowania i rodzaju raka wątrobowokomórkowego de novo.

¹ http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/02_Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_Art_20_EMA_public_health_communication_PL.pdf

- W wytycznych klinicznych zaleca się, aby u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem i marskością wątroby kontynuować obserwację w kierunku raka wątrobowokomórkowego nawet po uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej

Informacje na temat bezpieczeństwa daklataswir (Daklinza) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/>). Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do kwietnia 2017 roku (wyszukiwanie 7.06.2017) odnotowano ogółem 1 638 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu leczniczego Daklinza, w tym 120 przypadków łagodnych, złośliwych i nieokreślonych nowotworów, z czego wystąpiło 39 przypadków nowotworów wątrobowokomórkowych. Dla leku Sovaldi odnotowano ogółem 4 044 doniesień o zdarzeniach niepożądanych, w tym 233 przypadków łagodnych, złośliwych i nieokreślonych nowotworów, z czego wystąpiło 110 przypadków nowotworów wątrobowokomórkowych.

4.3. Komentarz Agencji

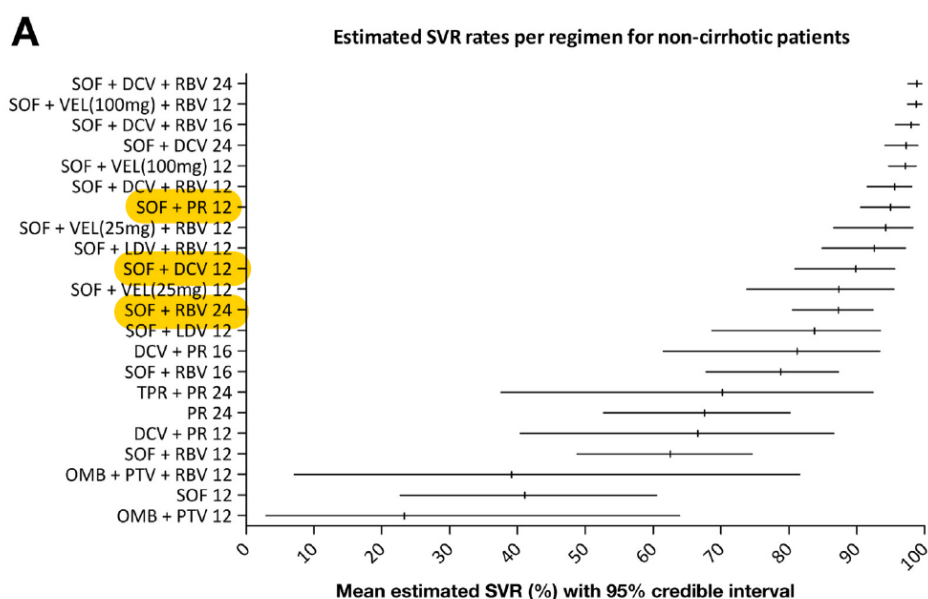
Wyniki przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii DCV + SOF przez 12 tyg.

Według przeglądu Berden 2017, którego celem było zidentyfikowanie najskuteczniejszej terapii w leczeniu HCV GT3 najwyższe wskaźniki SVR zostały oszacowane dla schematów:

1. SOF + DCV + RBV przez 24 tyg. (98,9%; 95%CrI: 97,6-99,6)
2. SOF + VEL + RBV przez 12 tyg. (98,9%; 95%CrI: 97,5-99,6)
3. SOF + DCV + RBV przez 16 tyg. (98%; CrI: 95,7-99,2)

W rankingu schematów stosowanych klinicznie (opierając się na wytycznych i praktyce klinicznej) schemat SOF + VEL + RBV przez 12 tyg. cechował się największym prawdopodobieństwem osiągnięcia pierwszego miejsca. SOF + DCV 12 tyg. miał podobne oszacowania SVR do SOF+RBV 24 tyg., oba schematy były gorsze od innych objętych rankingiem. W analizie skuteczności wnioskodawcy stosowanie schematu SOF + DCV 12 wiązało się z uzyskiwaniem SVR u większej liczby pacjentów w porównaniu ze schematem SOF + PR 12. Różnice te mogą wynikać z dodatkowych, opublikowanych w 2016 roku badań dla schematu SOF + PR 12 jakie zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, a które nie zostały uwzględnione w przeglądzie Berden 2017.

Poniżej zamieszczono wykres z publikacji Berden, 2017 na którym zaznaczono interwencję wnioskowaną i komparatory.



Rysunek 1. Wykres szacowanych wskaźników SVR dla poszczególnych schematów u pacjentów bez marskości z HCV GT3.

Ograniczeniem przedstawionych w analizie klinicznej badań jest ich krótki horyzont czasowy oraz brak uwzględnienia punktów końcowych dotyczących, jakości życia i przeżycia całkowitego. Od pewnego czasu pojawiają się doniesienia o występowaniu raka wątrobowokomórkowego u pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie DAA. Możliwe, że obecność wirusa w wątrobie zainfekowanych pacjentów wywołuje w hepatocytach zmiany epigenetyczne, które utrzymują się w wątrobie nawet po uzyskaniu SVR.

Do związku między HCC a leczeniem DAA odniosła się EMA. W najnowszym EPAR zwraca się głównie uwagę na wysokie ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z marskością oraz ryzyka nawrotów HCC. W swoich rekomendacjach EMA zaleca wszystkim podmiotom odpowiedzialnym dla leków stosowanych w schematach bezinterferonowych leczenia HCV przeprowadzenie prospektywnych badań bezpieczeństwa terapii w dobrze zdefiniowanych grupach oraz o uzgodnionym protokole. EMA dodatkowo zaleca dalsze prospektywne badania kohortowe u pacjentów z HCV i marskością przyjmujących DAA.

Kwestie te były przedmiotem prezentacji podczas Międzynarodowego Kongresu Wątroby, który odbył się w dniach 19-23 kwietnia 2017 w Amsterdamie. Wyniki badań są sprzeczne i wskazują zarówno na wzrost ryzyka, jego obniżenie lub brak wpływu. Krótki okres obserwacji w badaniach i brak wyników długoterminowych obserwacji wiąże się z niepewnością co do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapiami bezinterferonowymi.

2

² <http://www.cancernetwork.com/hepatitis-c/does-daa-therapy-risk-liver-cancer-its-debatable>

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

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Daklinza (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowane przez 12 tygodni (DCV+SOF12).

Komparatory dla terapii DCV+SOF12 stanowią:

- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną stosowane przez 12 tygodni (SOF+PR12)
- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną stosowane przez 24 tygodnie (SOF+PR24),
- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną stosowane przez 24 tygodnie (SOF+RBV24).

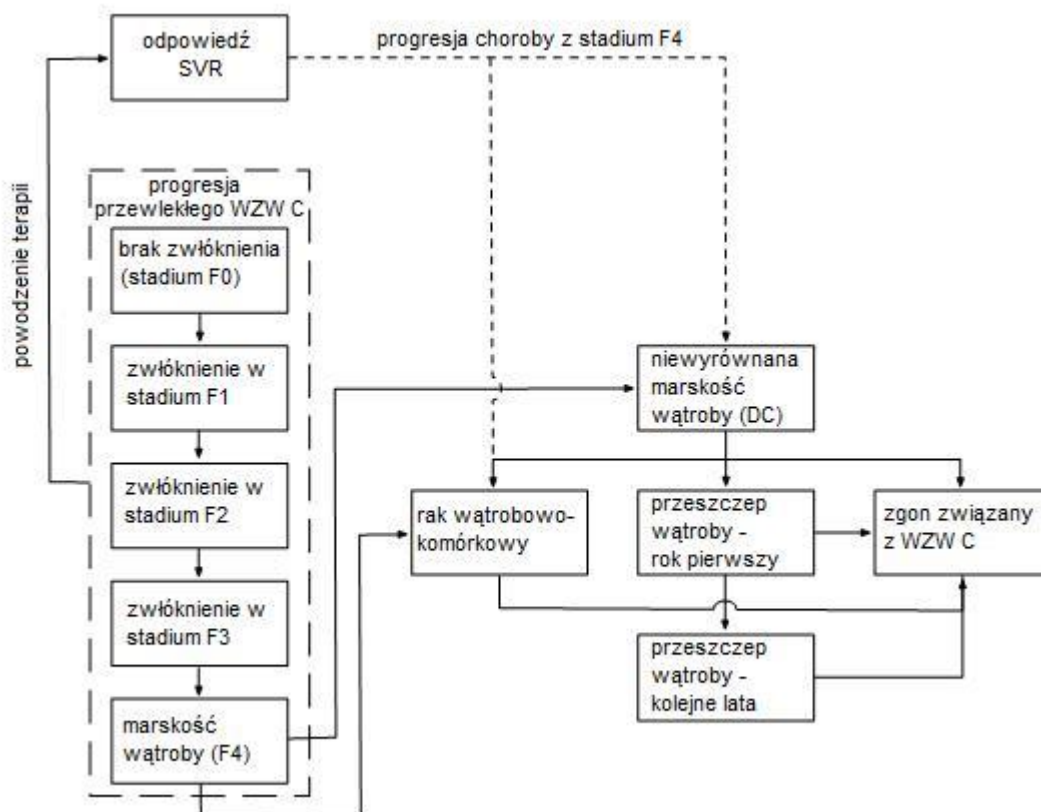
Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Finansowanie leczenia przeciwwirusowego w Polsce odbywa się w całości ze środków płatnika publicznego, natomiast koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa MONARCH stworzony w celu modelowania naturalnej historii wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz związanych z tą chorobą powikłań. Model opracowany został z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Jest to model o dożywotnim horyzoncie czasowym oraz cyklu rocznym. Model MONARCH został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Pacjenci, zgodnie z przyjętą charakterystyką początkową populacji, rozpoczynają terapię w jednym ze stanów określających stopień włóknienia wątroby:

- włóknienie w stadium F0,
- włóknienie w stadium F1,
- włóknienie w stadium F2,
- włóknienie w stadium F3,
- włóknienie w stadium F4 – wyrównana marskość wątroby (compensated cirrhosis, CC).

Pacjenci mogą przejść do stanów „niewyrównana marskość wątroby” (decompensated cirrhosis, DC), „rak wątrobowokomórkowy” (hepatocellular carcinoma, HCC), „przeszczep wątroby” (liver transplant, LT) oraz „zgon związany z WZW C” lub osiągnąć odpowiedź na leczenie i przejść do stanu „odpowiedź SVR”. Konstrukcja modelu pozwala traktować przewlekłe WZW C jako pojedynczy stan modelu lub z rozbiciem na stany określające stopień włóknienia wątroby. Struktura modelu przedstawiona jest na poniższym diagramie.



Rysunek 2. Struktura modelu MONARCH

Modelowanie terapii przeciwwirusowej przeprowadzone jest z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego.

Model umożliwia porównywanie dwóch schematów leczenia. Drzewo decyzyjne pozwala scharakteryzować częstość zdarzeń niepożądanych, przerywania terapii oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie (osiągnięcie SVR), kosztów terapii i monitorowania, a także spadku użyteczności stanu zdrowia pacjentów związanego z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia. Konstrukcja modelu daje możliwość uwzględnienia różnej efektywności terapii w zależności od stopnia włóknienia wątroby.

W modelu przyjęto, że osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) jest równoznaczne z wyleczeniem. Pacjenci w stanach F0, F1, F2 i F3, którzy osiągnęli SVR, pozostają w stanie „SVR” – choroba u nich już nie postępuje. Model daje możliwość ustalenia ryzyka wystąpienia DC i HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, którzy osiągnęli SVR. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe, progresja przewlekłego WZW C postępuje od stadium choroby, w którym znajdowali się w momencie rozpoczęcia terapii.

Wyniki generowane przez model obejmują koszty, QALY, LY, ICER oraz częstość powikłań (DC, HCC i LT). Model umożliwia również obserwację progresji choroby pacjentów w horyzoncie czasowym analizy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej zaprezentowano zarówno dane dotyczące efektywności klinicznej, jak i efektywności rzeczywistej oparte na badaniach obserwacyjnych i rejestrach pacjentów. Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne i rejestry pacjentów),
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej (randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne).

W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie o charakterze jakościowym bez dostosowania, które polegają na tabelarycznym zestawieniu wyników. Na potrzeby porównania pośredniego

dokonano kumulacji wyników z poszczególnych badań dla tych samych schematów leczenia, populacji i rodzaju badań (obserwacyjne, kliniczne).

Uwzględnione koszty

W analizie zostały uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

- koszty leczenia przeciwwirusowego,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania i diagnostyki.

Koszty leczenia przeciwwirusowego, monitorowania i diagnostyki zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków ustalono na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku na dzień 1 stycznia 2017 roku. Koszt daklataswiru otrzymano od Producenta. Koszty monitorowania terapii ustalono zgodnie z Zarządzeniem Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).

Ze względu na fakt, iż ceny hurtowe rozpatrywanych komparatorów publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, w analizie w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla terapii daklataswirem, koszty komparatorów oraz leków stosowanych w skojarzeniu z DCV przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiące styczeń-wrzesień 2016, natomiast w wariancie bez RSS przyjęto ich ceny wykazowe. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i realne koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne. Dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, m.in. mechanizmów RSS typu payback. Brak jest jednak danych pozwalających na uwzględnienie wszystkich mechanizmów dzielenia ryzyka dla komparatorów, komunikaty DGL są zatem najbardziej wiarygodnym źródłem danych w tym zakresie.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z różnym stopniem włóknienia wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby. Koszty te określono na podstawie badania przeprowadzonego w 7 polskich ośrodkach medycznych.

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku, Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Koszty monitorowania terapii określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).

Użyteczności stanów zdrowia

Spośród trzech publikacji zawierających użyteczności dla prawie wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w dostosowywanym modelu – Wright 2006, Chong 2003 i Pol 2013, w niniejszej analizie ekonomicznej zdecydowano się wykorzystać dane z badania Wright 2006 w ramach analizy podstawowej. Raport ten podaje użyteczności oszacowane na większych grupach pacjentów niż w Chong 2003. Co więcej, użyteczności z tego badania były już wykorzystywane w procesie oceny leków przeciwwirusowych i zastosowanie tego źródła danych także w niniejszej analizie umożliwi bardziej wiarygodne porównywanie wyników wspomnianych analiz. Badanie Pol 2015 nie

zostało włączone do analizy podstawowej, ponieważ prezentuje wyniki w formie posteru, a pełna praca nie została jeszcze opublikowana. Ze względu na brak pełnej publikacji badania, możliwość określenia szczegółowej metodyki wyznaczenia użyteczności jest ograniczona. Wyniki Chong 2003 oraz Pol 2015 uwzględniono, jako warianty analizy wrażliwości. Ze względu na rozważaną w niniejszej analizie populację pacjentów bez marskości wątroby, użyteczność stanu zdrowia „Wyrównana marskość wątroby (F4) – SVR” nie została uwzględniona.

Wartości użyteczności stanów zdrowia znajdują się w Tabeli 49 w AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Efektywność terapii DCV	RSS	Parametr	DCV+SOF12		Vs SOF+PR12		Vs SOF+PR24		Vs SOF+RBV24	
			PP	PW	PP	PW	PP	PW	PP	PW
RZECZYWISTA	TAK	Koszt leczenia [zł]			71 725	75 896	131 310	135 498	126 923	131 589
		Koszt inkrementalny [zł]	-	-						
		Efekt [QALY]	10,73		10,55		10,53		10,44	
		Efekt inkrementalny [QALY]	-	-	0,19		0,20		0,30	
		ICUR [zł/QALY]	-	-						
	NIE	Koszt leczenia [zł]	346 220	349 441	218 882	223 053	425 623	429 811	420 264	424 930
		Koszt inkrementalny [zł]	-	-	127 338	126 388	- 79 403	- 80 370	- 74 044	- 75 489
		Efekt [QALY]	10,73		10,55		10,53		10,44	
		Efekt inkrementalny [QALY]	-	-	0,19		0,20		0,30	
		ICUR [zł/QALY]	-	-	677 991	672 934	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje
KLINICZNA	TAK	Koszt leczenia [zł]			67 573	70 941	125 459	128 826	123 144	127 188
		Koszt inkrementalny [zł]	-	-						
		Efekt [QALY]	10,76		10,71		10,69		10,56	
		Efekt inkrementalny [QALY]	-	-	0,05		0,07		0,20	
		ICUR [zł/QALY]	-	-						
	NIE	Koszt leczenia [zł]	348 216	351 304	212 037	215 405	413 040	416 407	412 824	416 868
		Koszt inkrementalny [zł]	-	-	136 179	135 900	- 64 824	- 65 103	- 64 608	- 65 564
		Efekt [QALY]	10,76		10,71		10,69		10,56	
		Efekt inkrementalny [QALY]	-	-	0,05		0,07		0,20	
		ICUR [zł/QALY]	-	-	2 478 445	2 473 370	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje

Skróty: PP – perspektywa płatnika publicznego, PW – perspektywa wspólna

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

- z uwzględnieniem RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 [redacted] SOF+PR24 i SOF+RBV24 – [redacted].

- bez uwzględnienia RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 677 991 zł z perspektywy płatnika publicznego i 672 934 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

- z uwzględnieniem RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 [redacted] SOF+PR24 i SOF+RBV24 – [redacted].

- bez uwzględnienia RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 2 478 445 zł z perspektywy płatnika publicznego i 2 473 370 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Daklinza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie NFZ w zależności od komparatora, uwzględnienia rodzaju efektywności oraz uwzględnienia proponowanego RSS od [redacted] (Tabela 27). Oszacowana wartość progowa jest **niższa** od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej [redacted].

Wnioskodawca wykonał również analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartości urzędowych cena zbytu produktu leczniczego Daklinza, przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania zamieszczono w Tabeli 28. Szczegółowe wyniki opisano pod tabelą.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

³ 130 002 zł / QALY

Tabela 27. Cena progowa

Efektywność	RSS	Perspektywa	DCV+SOF12 vs SOF+PR12	DCV+SOF12 vs SOF+PR24	DCV+SOF12 vs SOF+RBV24
RZECZYWISTA	TAK	NFZ			
		wspólna			
	NIE	NFZ	11 457,17 zł	73 254,72 zł	75 287,89 zł
		wspólna	11 738,40 zł	73 541,00 zł	75 715,61 zł
KLINICZNA	TAK	NFZ			
		wspólna			
	NIE	NFZ	4 004,63 zł	63 564,22 zł	68 595,56 zł
		wspólna	4 086,61 zł	63 646,20 zł	68 876,46 zł

Tabela 28. Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS

Efektywność	RSS	Perspektywa	Interwencja	CUR	Progowa CZN dla DCV
RZECZYWISTA	TAK	NFZ	DCV+SOF12		
			SOF+PR12		
			SOF+PR24		
			SOF+RBV24		
		wspólna	DCV+SOF12		
			SOF+PR12		
			SOF+PR24		
			SOF+RBV24		
	NIE	NFZ	DCV+SOF12	32 253 zł	-
			SOF+PR12	20 754 zł	5 381,23 zł
			SOF+PR24	40 414 zł	67 874,02 zł
			SOF+RBV24	40 264 zł	67 399,35 zł
		wspólna	DCV+SOF12	32 553 zł	-
			SOF+PR12	21 149 zł	5 684,46 zł
			SOF+PR24	40 811 zł	68 184,18 zł
			SOF+RBV24	40 711 zł	67 866,37 zł
KLINICZNA	TAK	NFZ	DCV+SOF12		
			SOF+PR12		
			SOF+PR24		
			SOF+RBV24		
		wspólna	DCV+SOF12		
			SOF+PR12		
			SOF+PR24		
			SOF+RBV24		

Efektywność	RSS	Perspektywa	Interwencja	CUR	Progowa CZN dla DCV
	NIE	NFZ	SOF+RBV24		
			DCV+SOF12	32 359 zł	-
			SOF+PR12	19 805 zł	2 224,87 zł
			SOF+PR24	38 625 zł	61 753,91 zł
		SOF+RBV24	39 092 zł	63 231,77 zł	
		wspólna	DCV+SOF12	32 646 zł	-
			SOF+PR12	20 120 zł	2 311,92 zł
			SOF+PR24	38 940 zł	61 842,13 zł
			SOF+RBV24	39 475 zł	63 535,27 zł

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z RSS

W przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 progowa cena zbytu netto została oszacowana na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – [redacted] odpowiednio.

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – [redacted], dla SOF+PR24 – [redacted], SOF+RBV24 – [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – [redacted], dla SOF+PR24 – [redacted], SOF+RBV24 – [redacted].

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej bez RSS

W przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 progowa cena zbytu netto została oszacowana na 11 457,17 zł z perspektywy płatnika publicznego i 11 738,40 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na 73 254,72 zł z perspektywy płatnika publicznego i 73 541,00 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – 75 287,89 zł i 75 715,61 zł odpowiednio.

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – 5 381,23 zł, dla SOF+PR24 – 67 874,02 zł, SOF+RBV24 – 67 399,35 zł, natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – 5 684,46 zł, dla SOF+PR24 – 68 184,18 zł, SOF+RBV24 – 67 866,37 zł.

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z RSS

W przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 progowa cena zbytu netto została oszacowana na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – [redacted] odpowiednio.

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – [redacted], dla SOF+PR24 – [redacted], SOF+RBV24 – [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – [redacted], dla SOF+PR24 – [redacted], SOF+RBV24 – [redacted].

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej bez RSS

W przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 2 478 445 zł z perspektywy płatnika publicznego i 2 473 370 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 4 004,63 zł z perspektywy płatnika publicznego i 4 086,61 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na 63 564,22 zł z perspektywy płatnika publicznego i 63 646,20 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – 68 595,56 zł i 68 876,46 zł odpowiednio.

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – 2 224,87 zł, dla SOF+PR24 – 61 753,91 zł, SOF+RBV24 – 63 231,77 zł, natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – 2 311,92 zł, dla SOF+PR24 – 61 842,13 zł, SOF+RBV24 – 63 535,27 zł.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- ceny interferonu pegylowanego alfa,
- kosztów stanu zdrowia,
- progresji włóknienia wątroby,
- prawdopodobieństwo wystąpienia HCC,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- struktury włóknienia wątroby,
- wieku pacjentów
- użyteczności stanów zdrowia,
- bezpieczeństwa terapii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Konstrukcja modelu pozwala na przeprowadzenie tylko analizy deterministycznej lub tylko probabilistycznej analizy wrażliwości.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść, użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametru określającego średni wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

W przypadku uwzględnienia RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie (scenariusz 1 – zmniejszanie ICUR o [] w zależności od perspektywy) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR wyższy o [] w zależności od perspektywy). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o ok. [].

Brak uwzględnienia RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 powoduje, iż wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki, podobnie jak w wariancie z RSS, ma dyskontowanie (scenariusz 1 – zmniejszanie ICUR o 61%) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR wyższy o 60%). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio 22% i 27%.

W przypadku porównania terapii DCV+SOF12 z terapiami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, dominacja DCV+SOF12 zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

W przypadku uwzględnienia RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności za wyjątkiem scenariusza 1 (zmiana dyskontowania), w którym wartość ICUR spadła [] z perspektywy płatnika publicznego oraz [] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat spowodował wzrost wartości ICUR o [].

Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio []

Brak uwzględnienia RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 powoduje, iż wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki, podobnie jak w wariancie z RSS, ma dyskontowanie (scenariusz 1 – zmniejszanie ICUR o 60%) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR wyższy o 59%). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio 22% i 27%.

W przypadku porównania terapii DCV+SOF12 z terapiami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, dominacja DCV+SOF12 zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Porównanie z SOF+PR12

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Porównanie z SOF+PR24

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Porównanie z SOF+RBV24

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

Wyniki bez RSS

Porównanie z SOF+PR12

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Porównanie z SOF+PR24

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,9% wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,9% wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Porównanie z SOF+RBV24

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Porównanie z SOF+PR12

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Porównanie z SOF+PR24

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Porównanie z SOF+RBV24

Z perspektywy płatnika publicznego [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [] wyników znalazło się w IV ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

Wyniki bez RSS

Porównanie z SOF+PR12

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w I ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Porównanie z SOF+PR24

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,8% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Porównanie z SOF+RBV24

Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
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	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże w przypadku wyszukiwania w bazie CEAR nie podano słów kluczowych
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Analiza jednokierunkowa i probabilistyczna

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityka Agencji, model skonstruowany prawidłowo. Właściwie dobrano technikę analityczną, komparatory, długość horyzontu czasowego, typ i strukturę modelu, rodzaj oraz zakres uwzględnionych w modelu danych. Wybór poszczególnych elementów modelu prawidłowo uzasadniono. Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W żadnym ze zidentyfikowanych badań w ramach analizy klinicznej nie zawarto bezpośredniego porównania interwencji z komparatorami, wobec czego wnioskowanie było oparte o porównanie jakościowe, stąd niepewność takiego porównania przekłada się na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Niezbędne dane wejściowe pochodzą głównie z literatury, w przypadku braku danych dla populacji polskiej, sięgano do literatury zagranicznej.

Dane wejściowe i ich zakres dobrane prawidłowo.

Ograniczenia analizy sformułowane przez wnioskodawcę mogące mieć wpływ na wyniki analizy zamieszczono w Rozdziale 5.4 niniejszego dokumentu.

Ze względu na dostępność dwóch typów danych dotyczących efektywności daklataswiru, analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności rzeczywistej – z badań obserwacyjnych i rejestrów pacjentów,
- przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności klinicznej – z badań klinicznych.

W największym stopniu na wyniki analizy ekonomicznej wpływa odsetek pacjentów uzyskujących SVR określony na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej na podstawie systematycznego przeglądu baz informacji medycznych. Dodatkowo na wynikach analizy klinicznej oraz włączonych do niej badań, opierają się obliczenia analizy ekonomicznej dotyczące uwzględnionych zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania terapii poszczególnymi schematami.

Największy wpływ na wartość ICUR miało dyskontowanie oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Model został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Podczas adaptacji modelu do warunków polskich autorzy nie ingerowali w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców (model MONARCH).

Walidację konwergencji autorzy przeprowadzili poprzez porównanie wyników uzyskanych w niniejszej analizie z wynikami innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących WZW C, porównano otrzymane w analizach zależności pomiędzy różnicą w SVR oraz zyskiem QALY.

Wyniki zastosowanego modelu były zgodne z innymi odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, iż zmiany cen leków na Obwieszczeniu MZ i/lub w Komunikatach DGL NFZ były nieznaczne, odstąpiono od aktualizowania wyników

5.4. Komentarz Agencji

Poniżej zamieszczono charakterystykę i wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę innych analiz ekonomicznych obejmujących zbliżone do wnioskowanej populacje. We wszystkich analizach zastosowano technikę CUA, horyzont czasowy był dożywotni, a obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 30. Analizy ekonomiczne odnalezione przez wnioskodawcę (populacja zbieżna z określoną w programie lekowym)

Publikacja	Populacja	Interwencje	Wyniki
CADTH SR0417	Pacjenci GT3	1. DCV+SOF, 2.SOF+RBV. 3.PegIFN+RBV	1 vs. 2: 1 dominuje w populacji pacjentów wcześniej leczonych i bez marskości wątroby 2 vs. 3: 2 nie jest efektywne kosztowo w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych
CADTH SF0467	Pacjenci z GT3, bez marskości wątroby	1.DCV+SOF 2.SOF+RBV	wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 97 158 \$/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 2: ICUR 28 151 \$/QALY
NICE TA364, Llewellyn 2016	Pacjenci GT3	1. DCV+SOF 2. SOF+PR 3. PegIFN+RBV 4. SOF+RBV 5. brak leczenia	Pacjenci F3-F4 bez marskości wątroby Analiza podmiotu odpowiedzialnego: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 4+5: 1 zdominowany wcześniej leczeni: 1 vs. 2: 2 dominuje z przeciwskazaniami do interferonu: 1 vs. 5: ICUR 7 523 £/QALY Analiza ERG: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 3: ICUR 254 711 £/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 2: 2 dominuje z przeciwskazaniami do interferonu: 1 vs. 5: ICUR 9 607 £/QALY
AWMSG Secretariat Assessment Report 1464	Pacjenci GT3	1. DCV+SOF+RBV 2. PegIFN+RBV24 3. PegIFN+RBV48 4. brak leczenia	Pacjenci ≥F3 bez marskości wątroby: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 55 687 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 12 834 £/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 3: ICUR 27 993 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 11 080 £/QALY z przeciwskazaniami do interferonu: 1 vs. 4: ICUR 11 080 £/QALY

Wnioskodawca zbadał również zależność pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych i zestawiał ją z wynikami przedmiotowej analizy ekonomicznej. Zależność ta wydaje się być liniowa, a struktura wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wpisywała się w zaobserwowaną zależność. Można więc stwierdzić, że wyniki zastosowanego modelu są zgodne z innymi odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

Ograniczenia analizy wymienione przez wnioskodawcę:

- W największym stopniu na wyniki analizy ekonomicznej wpływa odsetek pacjentów uzyskujących SVR określony na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej na podstawie systematycznego przeglądu baz informacji medycznych. Dodatkowo na wynikach analizy klinicznej oraz włączonych do niej badań, opierają się obliczenia analizy ekonomicznej dotyczące uwzględnionych zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania terapii poszczególnymi schematami. Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią zatem również ograniczenia niniejszej analizy.
- Ze względu na brak polskich danych, prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW C, takich jak marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, określono na podstawie publikacji dotyczących pacjentów z innych krajów. Wszystkie publikacje zostały wybrane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne, brak danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych wśród polskich pacjentów stanowi więc ograniczenie dostosowanego modelu.
- Progresja pacjentów między stanami F0-F4 oraz do stanu HCC w przypadku pacjentów z genotypem 3 prawdopodobnie odbywa się szybciej niż w przypadku innych genotypów. Ze względu na ograniczone dane w tym zakresie, w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić dane bez rozróżnienia na genotypy, a jedynie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono współczynnik korygujący wyznaczony dla genotypu 3.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.
- Koszty stanów zdrowia zostały wyznaczone na podstawie publikacji Kaczor 2012 odnalezionej w wyniku przeszukania baz informacji medycznych. Ograniczenia publikacji przekładają się na ograniczenia przeprowadzonej analizy.
- Ze względu na konstrukcję modelu, która wymaga wprowadzenia tygodniowego kosztu leczenia zdarzenia niepożądanego oraz ze względu na specyfikę leczenia zdarzeń uwzględnionych w niniejszej analizie (jedna wizyta specjalistyczna wraz z jednym opakowaniem leku), wyznaczone koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wprowadzone do modelu jako koszty tygodniowe, a czas trwania zdarzeń niepożądanych został ustawiony na 1 tydzień. Należy zauważyć, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają znikomy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

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

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach proponowanego programu lekowego preparatu Daklinza (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi (sofosbuvir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2017 roku. W analizie założono, że DCV będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową.

Populację docelową analizy stanowią chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażeni wirusem o genotypie 3, bez obecności marskości wątroby kwalifikujący się do leczenia przeciwwirusowego w ramach proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem DCV w populacji pacjentów z GT3 bez obecności marskości wątroby (scenariusz nowy).

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania DCV w leczeniu przewlekłego WZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. W scenariuszu nowym założono, że rozpowszechnienie DCV w populacji docelowej będzie takie samo, jak aktualne rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b.

W analizie założono, że preparat Daklinza będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby począwszy od 1 lipca 2017 roku.

Aktualnie preparat Daklinza finansowany jest już ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1135.2 Leki przeciwwirusowe – daklataswir w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1b. Zatem podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Daklinza w grupie pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby stanowić będzie jedynie rozszerzenie wskazań dla wnioskowanego leku, w związku z czym nie ma konieczności tworzenia nowej grupy limitowej. Lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji pacjentów z WZW C w Polsce,
- wariant B: rozkład poziomu włóknienia wątroby,
- wariant C: rozpowszechnienie schematów w scenariuszu istniejącym,
- wariant D: koszt interferonów,
- wariant E: koszty stanów zdrowia,
- wariant F: dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie

wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie AE wnioskodawcy (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnienie możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Produkt leczniczy Daklinza wskazany jest do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z genotypem 1, 3 oraz 4.

Populację pacjentów, u których Daklinza może być stosowana oszacowano analogicznie jak populację docelową niniejszej analizy przy uwzględnieniu danych sprzedażowych NFZ dotyczących terapii bezinterferonowych w Polsce.

Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 3 bez obecności marskości wątroby.

W celu określenia liczebności populacji docelowej rozważono dwa podejścia: epidemiologiczne oraz sprzedażowe. W pierwszym z nich wykorzystano głównie dane z polskich rejestrów epidemiologicznych PZH i GIS. Przeanalizowano także dane raportowane przez NFZ (Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia sprawozdania z wykonania plany finansowego NFZ za lata 2013–2015, umowy zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok oraz odnaleziono 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).

Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii oraz stosowanych schematów przyjęto dla DCV zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, dla SOF zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego.

Kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych (Źródła: podmiot odpowiedzialny, Obwieszczenie MZ)
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii (Źródła: Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe))
- koszty działań niepożądanych – szczegóły w AW wnioskodawcy (Źródła: Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku)
- koszty stanu zdrowia – szczegóły w AW wnioskodawcy (Źródła: Kaczor 2012, Orlewska 2003, Simon 2006)

Scenariusz istniejący

Obecnie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C dla pacjentów z genotypem 3 dostępne są dwa schematy leczenia: SOF+RBV oraz SOF+RBV+PegIFN. Ze względu na brak danych wskazujących u jakiego odsetka pacjentów stosowane są powyższe schematy w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV+PegIFN przez 12 tygodni (terapia bez PegIFN trwa dwa razy dłużej,

co więcej z dostępnych informacji wynika, że w przypadku stosowania RBV+PegIFN producent interferonu pokrywa koszt RBV [3], czyli w schemacie SOF+RBV+PegIFN α nie nalicza się dodatkowo kosztów RBV zaś w schemacie SOF+RBV tak). Należy jednak pamiętać, że istnieje pewna grupa pacjentów, u których stosowana jest terapia z zastosowaniem SOF+RBV przez 24 tygodnie, przy czym jest to terapia znacznie droższa. W celu przedstawienia wpływu powyższego założenia na wyniki analizy przeprowadzono dodatkowe obliczenia (w ramach analizy wrażliwości, wariant C), w których założono, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie. W poniższej tabeli zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 31. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Terapia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant C)
SOF+RBV	0%	100%
SOF+RBV+PegIFN α	100%	0%
DCV+SOF \pm RBV	-	-

Scenariusz nowy

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Daklinza wśród pacjentów z WZW C o genotypie 3 w Polsce. W związku z powyższym zdecydowano przeanalizować aktualną sytuację preparatu Daklinza w populacji pacjentów, w której jest on refundowany, tj. w grupie pacjentów z pWZW C i GT1b.

Z oszacowań dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami wynika, że w 2016 roku 163 pacjentów otrzyma terapię daklataswirem spośród 5123 pacjentów z GT1b leczonych przeciwwirusowo. Oznacza to, że aktualnie rozpowszechnienie preparatu Daklinza w populacji, w której jest wskazany wynosi 3,18%. Należy zaznaczyć, że skuteczność wszystkich leków stosowanych w GT1b jest porównywalna. Podobnie skuteczność DCV jest porównywalna ze skutecznością terapii rekomendowanej przez ekspertów HCV u pacjentów z GT3. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie DCV w populacji docelowej będzie takie samo jak rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b. Co więcej, jak wskazują dane historyczne dotyczące rozpowszechnienia DCV w GT1b, rozpowszechnienie DCV było w miarę stabilne w czasie, zatem w analizie przyjęto, że we wszystkich latach analizy rozpowszechnienie będzie wynosić 3,18%.

W poniższej tabeli zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 32. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Terapia	Analiza podstawowa lata 2017–2019	Analiza wrażliwości
SOF+RBV	0%	96,82%
SOF+RBV+PegIFN α	96,82%	0%
DCV+SOF \pm RBV	3,18%	3,18%

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	244	244	244
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	163	163	163
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	8	8	8

Scenariusz istniejący

Wydatki płatnika publicznego

Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,69 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 14,88 mln zł w drugim roku oraz do 15,03 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza.

Tabela 34. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	14 302 791 zł	14 302 791 zł	14 302 791 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	184 861 zł	374 996 zł	522 025 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	995 zł	995 zł	995 zł
Wydatki całkowite	14 690 426 zł	14 880 561 zł	15 027 590 zł

Wydatki NFZ przy braku uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,55 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,74 mln zł w drugim roku oraz do 50,89 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza.

Tabela 35. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	50 164 173 zł	50 164 173 zł	50 164 173 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	184 861 zł	374 996 zł	522 025 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	995 zł	995 zł	995 zł
Wydatki całkowite	50 551 809 zł	50 741 944 zł	50 888 973 zł

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,76 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 15,03 mln zł w drugim roku oraz 15,24 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza.

Tabela 36. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzgl. RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	14 302 791 zł	14 302 791 zł	14 302 791 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	257 886 zł	526 024 zł	734 621 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 092 zł	1 092 zł	1 092 zł
Wydatki całkowite	14 763 547 zł	15 031 686 zł	15 240 283 zł

Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,62 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,89 mln zł w drugim roku oraz 51,10 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza.

Tabela 37. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzgl. RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	50 164 173 zł	50 164 173 zł	50 164 173 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	257 886 zł	526 024 zł	734 621 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 092 zł	1 092 zł	1 092 zł
Wydatki całkowite	50 624 930 zł	50 893 068 zł	51 101 666 zł

Scenariusz nowy**Wydatki płatnika publicznego****Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniosą około [] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [] w drugim roku oraz [] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza wyniosą około [] w pierwszym roku [] w drugim roku oraz [] w trzecim roku analizy.

Tabela 38. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[]	[]	[]
Pozostałe schematy	13 883 292 zł	13 848 334 zł	13 848 334 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	184 809 zł	374 243 zł	520 382 zł

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Koszty leczenia działań niepożądanych	975 zł	975 zł	975 zł
Wydatki całkowite			

Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około [redacted] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza wyniosą około [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Tabela 39. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	48 692 867 zł	48 570 258 zł	48 570 258 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	184 809 zł	374 243 zł	520 382 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	975 zł	975 zł	975 zł
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL wyniosą około [redacted] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza wyniosą około [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Tabela 40. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	13 883 292 zł	13 848 334 zł	13 848 334 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	257 813 zł	524 984 zł	732 352 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 070 zł	1 070 zł	1 070 zł
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około [redacted] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [redacted] w drugim roku

oraz [] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza wyniosą około [] w pierwszym roku, [] w drugim roku oraz [] w trzecim roku.

Tabela 41. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzgl. RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[]	[]	[]
Pozostałe schematy	48 692 867 zł	48 570 258 zł	48 570 258 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	257 813 zł	524 984 zł	732 352 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 070 zł	1 070 zł	1 070 zł
Wydatki całkowite	[]	[]	[]

Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Daklinza ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

Wydatki płatnika publicznego

Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około [] w pierwszym roku, [] w drugim roku oraz [] w trzecim roku analizy.

Tabela 42. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[]	[]	[]
Pozostałe schematy	-419 498 zł	-454 457 zł	-454 457 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-53 zł	-753 zł	-1 643 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-20 zł	-20 zł	-20 zł
Wydatki całkowite	[]	[]	[]

Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około [] w pierwszym roku, [] w drugim roku oraz [] w trzecim roku analizy.

Tabela 43. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[]	[]	[]
Pozostałe schematy	-1 471 307 zł	-1 593 916 zł	-1 593 916 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Koszty stanów zdrowia	-53 zł	-753 zł	-1 643 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-20 zł	-20 zł	-20 zł
Wydatki całkowite			

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Tabela 44. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	-419 498 zł	-454 457 zł	-454 457 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-73 zł	-1 040 zł	-2 270 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-22 zł	-22 zł	-22 zł
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Tabela 45. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	-1 471 307 zł	-1 593 916 zł	-1 593 916 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-73 zł	-1 040 zł	-2 270 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-22 zł	-22 zł	-22 zł
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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?	TAK	–
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?	TAK	–
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?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie stosowany w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek finansowany jest już ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1135.2 Leki przeciwwirusowe – daklataswir
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości przy uwzględnieniu: parametry populacyjnych, rozpowszechnienia schematów w scenariuszu istniejącym, parametrów kosztowych, danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu jak i jego założenia w ocenie analityka Agencji jest prawidłowa.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Wnioskowany lek jest obecnie w grupie limitowej. Proponowany RSS przewiduje obniżenie ceny przez podmiot odpowiedzialny.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 47. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Liczebność populacji pacjentów z WZW C w Polsce	Wariant A0	244	244	244
	Wariant A1	306	306	306
	Wariant A2	182	182	182

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Rozpowszechnienie schematów w scenariuszu istniejącym	Wariant B0	Wszyscy pacjenci stosują SOF+RBV+PegIFN przez 12 tyg.		
	Wariant B1	Wszyscy pacjenci stosują SOF+RBV przez 24 tyg.		
Koszt interferonów	Wariant C0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej AE (koszt PegIFN α 2a w analizie podstawowej oraz koszt PegIFN α 2b w analizie wrażliwości)		
	Wariant C1			
Koszty stanów zdrowia	Wariant D0	Kaczor 2012		
	Wariant D1	Orlewska 2003		
	Wariant D2	Simon 2006		
Skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii	Wariant E0	Dane rzeczywiste		
	Wariant E1	Dane kliniczne		

Tabela 48. Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria wydatków	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	DCV						
	całkowite						
Wariant A1	DCV						
	całkowite						
Wariant A2	DCV						
	całkowite						
Wariant B1	DCV						
	całkowite						
Wariant C1	DCV						
	całkowite						
Wariant D1	DCV						
	całkowite						
Wariant D2	DCV						
	całkowite						
Wariant E1	DCV						
	całkowite						

Tabela 49. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria wydatków	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	DCV						
	całkowite						
Wariant A1	DCV						
	całkowite						
Wariant A2	DCV						
	całkowite						
Wariant B1	DCV						
	całkowite						
Wariant C1	DCV						
	całkowite						
Wariant D1	DCV						
	całkowite						
Wariant D2	DCV						
	całkowite						
Wariant E1	DCV						
	całkowite						

Tabela 50. Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria wydatków	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	DCV						
	całkowite						
Wariant A1	DCV						
	całkowite						
Wariant A2	DCV						
	całkowite						
Wariant B1	DCV						
	całkowite						
Wariant C1	DCV						
	całkowite						
Wariant D1	DCV						
	całkowite						
Wariant D2	DCV						
	całkowite						
Wariant E1	DCV						

Wariant	Kategoria wydatków	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
	całkowite						

Tabela 51. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	DCV						
	całkowite						
Wariant A1	DCV						
	całkowite						
Wariant A2	DCV						
	całkowite						
Wariant B1	DCV						
	całkowite						
Wariant C1	DCV						
	całkowite						
Wariant D1	DCV						
	całkowite						
Wariant D2	DCV						
	całkowite						
Wariant E1	DCV						
	całkowite						

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. [] pacjentów stosuje DCV a pozostali schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się około [] w pierwszym roku analizy, oraz około [] w drugim i trzecim roku analizy. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [], natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około []. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. [] pacjentów stosuje DCV oraz ok. [] schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się o około []. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [], natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około []%. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

Wariant minimalny analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, stanowi wariant B1 w którym założono, że aktualnie jedyną opcją leczenia pacjentów z GT3 jest schemat SOF+RBV. Wariant maksymalny analizy to wariant A1 uwzględniający maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

W związku z faktem, iż zmiany cen leków na Obwieszczeniu MZ i/lub w Komunikatach DGL NFZ były nieznaczne, odstąpiono od aktualizowania wyników

6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Daklinza w ramach proponowanego programu lekowego nie spowoduje wzrost kosztów po stronie pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją daklataswiru stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS) oraz wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab.

Pozytywna decyzja o refundacji preparatu Daklinza w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach budżetu na refundację leków w pierwszych latach finansowania.

Całkowity wzrost wydatków na refundację leków w tym okresie bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka oszacowany został na [redacted] zł w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku analizy, zaś sumarycznie w czasie analizowanego czasu refundacji wynoszą [redacted].

W przypadku uwzględnienia proponowanej przez Zamawiającego umowy podziału ryzyka, prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją leków wynoszą [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku analizy, zaś sumarycznie w czasie analizowanego trzyletniego czasu refundacji wynoszą [redacted].

Wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab spowoduje oszczędności na refundację leków w wysokości 38,62 mln zł w każdym roku horyzontu analizy. Łączne oszczędności w okresie lipiec 2017–czerwiec 2020 wyniosą [redacted].

Brak uwag AOTMiT do analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
	Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B) W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.	W badaniach diagnostycznych wykonywanych w ramach programu nie uwzględniono monitorowania zakażenia HBV. Oznaczenie przeciwciał HBs jest badaniem wykonywanym przy kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.71, ale nie ma dalej mowy o konieczności monitorowania u osób zagrożonych reaktywacją HBV.

Zasadne wydaje połączenie programu zaproponowanego we wniosku refundacyjnym (o nazwie identycznej jak obecna) z obowiązującym już programem LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2) (Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)) obejmującym pozostałe leki finansowane w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów. Obecnie obowiązujący program jest obszerniejszy niż projekt przedstawiony przez wnioskodawcę. Obejmuje on również oznaczenie antygenu HBs przy kwalifikacji do leczenia, które jest zalecane w ChPL. Jednak ani projekt programu, ani obecnie obowiązujący program nie obejmuje monitorowania zakażenia HBV podczas terapii.

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu oraz badania przy kwalifikacji do leczenia różnią się między projektem programu a obowiązującym programem. Obowiązujący program jest bardziej rozbudowany, na uwagę zasługują szczególnie obowiązujące zapisy (zaznaczone podkreśleniem), które obejmują bezpośrednio leczenie daklataswirem lub sofosbuwirem. Ponadto, większości schematów zaleca się wykonanie usg jamy brzusznej na zakończenie leczenia.

Najważniejsze różnice między projektem programu a obecnie obowiązującym programem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych

Projekt programu LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)	Obowiązujący program LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)
<p>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;</p> <p>3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) - nie dotyczy kwalifikowania do terapii z użyciem sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem lub rybawiryną;</p> <p>4) <u>konieczność przyjmowania leków, mogących obniżać aktywność osoczną sofosbuwiru albo sofosbuwiru i ledipaswiru, w szczególności silnych induktorów glikoproteiny P w jelitach (o ile dotyczy);</u></p> <p>5) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich ChPL</p>	<p>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV;</p> <p>3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) - nie dotyczy kwalifikowania do terapii z użyciem sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem lub rybawiryną;</p> <p>4) <u>konieczność przyjmowania leków, mogących obniżać aktywność osoczną sofosbuwiru albo sofosbuwiru i ledipaswiru, w szczególności silnych induktorów glikoproteiny P w jelitach (o ile dotyczy);</u></p> <p>5) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich ChPL</p>
	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;</p> <p>2) morfologia krwi;</p> <p>3) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>4) <u>oznaczenie aktywności AspAT – dotyczy kwalifikacji do terapii daklataswirem i asunaprewirem;</u></p> <p>5) proteinogram;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p>

Projekt programu LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)	Obowiązujący program LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie aktywności AlAT; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 6) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 7) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 8) oznaczenie genotypu HCV jeśli nie było wykonywane wcześniej. 	<ol style="list-style-type: none"> 7) czas lub wskaźnik protrombinowy; 8) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 9) oznaczenia poziomu kreatyniny; 10) oznaczenie przeciwciał anty-HIV; 11) oznaczenie antygenu HBs; 12) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 13) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 14) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 15) oznaczenie genotypu HCV (z podtypem w przypadku genotypu 1) - jeśli nie było wykonywane wcześniej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Daklinza (daklataswir) we wskazaniu Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby 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/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.05.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego daklatasvir. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dane kliniczne. We wszystkich dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla Daklinza (daklataswir)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	Przewlekłe HCV u osób dorosłych (genotyp 1, 3 i 4 z ograniczeniami)	Daklataswir jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłego HCV u osób dorosłych, z następującymi wskazaniami <ul style="list-style-type: none"> • HCV genotyp 3 bez marskości w ciągu 12 tygodni u pacjentów ze znaczącym włóknieniem nietolerujących a bo mających przeciwwskazania do leczenia interferonem • HCV genotyp 3 z marskością w ciągu 24 tygodni u pacjentów nietolerujących albo mających przeciwwskazania do leczenia interferonem • Ponadto w genotypach 1 i 4 z ograniczeniami Zalecenie obowiązuje jedynie, jeśli firma zapewni dostawę daklataswiru w cenie podobnej lub niższej niż uzgodniona z Działem Leków Komercyjnych.
SMC 2014	Dorośli pacjenci z przewlekłym HCV z włóknieniem F3-F4 lub ze skompensowanym włóknieniem	W badaniu II fazy 89% do 99% pacjentów z HCV o genotypie 1 i 3 leczonych daklataswirem w ramach różnych schematów bezinterferonowych uzyskało SVR12. W badaniu III fazy w populacji pacjentów z HCV o genotypie 4 wykazano wyższość schematu daklataswir + peginterferon-alfa + rybawiryna w porównaniu ze schematem peginterferon-alfa + rybawiryna w zakresie SVR12.
AWMSG 2015	Dorośli pacjenci z przewlekłym HCV z włóknieniem F3-F4 lub ze skompensowanym włóknieniem	Daklataswir jest zalecany w populacji pacjentów z przewlekłym HCV z włóknieniem F3-F4 lub ze skompensowanym włóknieniem. Dane dotyczące koszt-efektywności nie pozwalają na rozszerzenie rekomendacji do populacji pacjentów ze wskazaniem rejestracyjnym.
NCPE 2015	Pacjenci z przewlekłym HCV o genotypie 1,3 i 4	Daklataswir (Daklinza) jest zalecany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego HCV (genotyp 1,3 i 4).
CADTH 2016	Przewlekłe HCV u osób dorosłych (genotyp 3 z ograniczeniami)	CDEC zaleca refundację daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z HCV o genotypie, 3 jeśli zostaną spełnione następujące: <ul style="list-style-type: none"> • kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent nie ma marskości wątroby • warunki: <ul style="list-style-type: none"> ○ recepta może być wypisywana jedynie przez hepatologów lub lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego HCV ○ koszt leczenia DCV/SOF nie powinien przekraczać kosztu leczenia sofosbuwirem i rybawiryną. ○ długość trwania leczenia DCV/SOF powinna być ograniczona do 12 tygodni

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>1. W badaniu bez zaślepienia i kontroli (ALLY-3) podgrupa pacjentów wcześniej leczonych z genotypem 3, którzy byli leczeni schematem DCV/SOF przez 12 tygodni miała wysokie wskaźniki SVR12 (86%; 95% CI, 74%-94%).</p> <p>2. Pacjenci z genotypem 3 i marskością wykazywali stosunkowo niskie SVR12 (58%-69%) w badaniu ALLY-3. Z powodu braku danych klinicznych CADTH nie mógł przeprowadzić analizy 12 tyg. schematu DCV/SOF dla pacjentów z genotypem 3 i marskością.</p> <p>3. Ponowna analiza oceny farmakoekonomicznej producenta i analizy farmakoekonomicznej CADTH wykazała koszt-efektywność schematu DCV/SOF w porównaniu z 24 tyg. schematem SOF/RBV stosowanym u pacjentów bez marskością.</p> <p>4. Analiza koszt-efektywności dla przewlekłego HCV jest prawdopodobnie koszt-efektywna we wszystkich meta-analizach dla skali METAVIR opierając się na powszechnie przyjętych progach. W orzecznictwie podczas podejmowania decyzji dotyczących kwalifikacji do leczenia będzie należało wziąć pod uwagę wpływ na koszty leczenia i całkowitą stabilność systemu ochrony zdrowia.</p>
<p>HAS 2016a HAS 2016b</p>	<p>Daklinza w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu przewlekłego zarażenia wirusem HCV o genotypie 3 u osób dorosłych</p>	<p>16.03.2016 HAS zaleca stosowanie DCV w skojarzeniu z SOF +/- RBV w leczeniu pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3, rekomenduje również podawanie schematów z użyciem DCV pacjentom z włóknieniem wątroby w stopniu \geqF2, a także niezależnie od zwłóknienia wątroby, w przypadku pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> · po przeszczepach lub oczekujących na transplantację narządu, · poddawanych hemodializie, · ze współistniejącym zakażeniem HIV, · z manifestacjami pozawątrobowymi WZW C, · z czynnikami wysokiego ryzyka szybkiej progresji choroby wątroby (nadmierne spożywających a alkohol, mających zespół metaboliczny, współzakażonych innym wirusem wykazującym tropizm do komórek wątrobowych). <p>19.10.2016 Biorąc pod uwagę wcześniejsze rekomendacje, jakość badań klinicznych i dobrą tolerancję DAA, fakt, że większość poważnie chorych została wyleczona w ciągu ostatnich 3 lat oraz spodziewany wpływ na poprawę jakości życia, Komisja uznaje, że leczenie może być proponowane wszystkim zakażonym wirusem HCV pacjentom, włączając pacjentów bezobjawowych z włóknieniem F0 i F1, którzy nie są narażeni na zarażenie HCV, nie byli oni uwzględniani w poprzednich rekomendacjach. W tej grupie pacjentów wymagane jest zapewnienie szczegółowych informacji dotyczących leczenia, obserwacji, przeciwwskazań, zalet i wad. Decyzja terapeutyczna musi być podjęta w zgodzie z pacjentem, biorąc pod uwagę powolny postęp choroby, korzyści i ryzyko związane z leczeniem oraz możliwości dalszego leczenia krótszymi schematami.</p>
<p>PBAC 2015</p>	<p>Przewlekłe HCV u osób dorosłych</p>	<p>PBAC rekomenduje rozszerzenie wskazania dla daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem do wszystkich pacjentów z przewlekłym HCV o genotypie 1 i 3. Opierając się na danych klinicznych PBAC uznał, że nie ma w danych klinicznych uzasadniających leczenie 12 tyg. schematem DCV/SOF u pacjentów z genotypem 2, 4, 5 i 6.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla produktu leczniczego Daklinza (kod EAN: 5909991184971)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 3 z włóknieniem wątroby w stopniu F3- F4	tak
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	DCV + ASV w leczeniu dorosłych chorych z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 1	nie
Dania	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 1 i 4 (3 linia leczenia) oraz 3 (1 linia leczenia)	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń, lek refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Francja	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 1, 3, 4 z włóknieniem wątroby w stopniu F2- F4. Pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV leczeni bez względu na stopień włóknienia wątroby	tak
Grecja	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 1, 3, 4 z zaawansowanym włóknieniem, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie/ pacjenci z wyrównaną / lub niewyrównaną marskością wątroby. Pacjenci po transplantacji wątroby z nawrotem zapalenia wątroby typu C	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	tak
Irlandia	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 3 z włóknieniem wątroby w stopniu F3- F4	nie
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Norwegia	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o GT 3 z przeciwwskazaniami do terapii PegINF	nie
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń, refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań	nie
Szwecja	100%	<u>GT 3</u> : dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem HCV - GT 3 (1 linia leczenia): pacjenci uprzednio nieleczeni bez względu na stopień włóknienia/ pacjenci po przeszczepie wątroby/ pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby <u>GT 1, 4</u> : 2 linia leczenia u pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu F2- F4	nie
Węgry	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Wielka Brytania	100%	dorośli pacjenci z pWZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV - GT 1, 3, 4 z zaawansowaną chorobą wątroby (≥ F3)	tak
Włochy	100%	kryteria dostępu zdefiniowane przez Narodową Agencję (AIFA)	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Daklinza jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 6 ze wskazanych krajów lek Daklinza jest refundowany w ramach zarejestrowanych wskazań. W 5 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Pośród krajów o PKB per capita zbliżonym do Polski (zaznaczone czcionką **bold**) lek refundowany jest w Grecji i na Węgrzech. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Produkt leczniczy Daklinza (kod EAN 5909991184988) według informacji przekazanych przez wnioskodawcę nie znajduje się w obrocie w żadnym z państw wymienionych w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<p>1. Niezależnie od zarejestrowanego leku [oczywiście dotyczy to też Dakliny (daklataswiru) czy schematu terapeutycznego złożonego z kilku leków o bezpośrednim działaniu p/wirusowym -DAA np. Harvoni czy 3D AbbVie] każda wysoce skuteczna terapia p/HCV w schemacie bezinterferonowym i to niezależnie od genotypu powinna być finansowana ze środków publicznych; oczywiście z pominięciem starszych leków jak Telaprewir, Boceprewir czy Symeprewir;</p> <p>2. Uważam też że jak najpilniej powinny być rejestrowane kombinacje pangenotypowe np. sofosbuwir /velpatasvir lub glaceprevir/pibrentasvir</p> <p>3. Terapia w schemacie sofosbuwir /daclatasvir może być stosowana wg zaleceń EASL zarówno u pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby związanym z HCV (8 tyg), z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z HCV z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby związaną z HCV u pacjentów zakażonych wszystkimi genotypami (12 tyg) z celowością przedłużenia terapii do 24 tyg i dodaniem rybawiryny u pacjentów z bardzo wysoką wiremią HCV lub wcześniej leczonych nieskutecznie DAA (zdarza się to rzadko)</p> <p>4. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby związanym z HCVG3 terapia schematem daclatasvir z sofosbuwir em prze 12 tyg jest terapią skuteczniejszą od dotychczas dostępnej w tym wskazaniu w Polsce(finansowanej przez NFZ terapii sofosbuwir z rybawiryna lub pegylowanym interferonem alfa2a p-lub rybawiryna plus sofosbuwir (te ostatnie schematy terapeutyczne powinny być zaniechane); skuteczność kombinacji sofosbuwir/daclatasvir oceniana SVR 24 tyg przekracza 90%</p> <p>5. U pacjentów z marskością wątroby związaną z HCVG3 zarówno wyrównaną jak i niewyrównaną powinna istnieć wydłużona opcja terapeutyczna sofosbuwir /daclatasvir +/- r bawiryna stosowana przez 24 tyg</p> <p>6. Skuteczność terapii I free z udziałem Dakliny cechuje dobra tolerancja leczenia(głównie męczliwość) i brak istotnych objawów niepożądanych.</p>
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	<p>Nie znam takiego powodu, choć przyszłość leży w schematach pangenotypowych</p>
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<p>Kombinowana terapia sofosbuwir z dakaltasvirem powinna zastąpić pilnie terapie dotychczas finansowane przez NFZ a stosowane w leczeniu HCVG3</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 57. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

	[REDAKTOWANE]
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<p>Genotyp 3 HCV charakteryzuje się cięższym przebiegiem niż zakażenie innymi genotypami, powoduje bardziej nasilone stłuszczenie wątroby oraz szybszą progresję włóknienia. Dlatego też bardzo istotna jest możliwość skutecznego leczenia chorych zakażonych genotypem 3 HCV. Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem jest obecnie, poza skojarzeniem welpataswiru z sofosbuwirem, najskuteczniejszą terapią bezinterferonową u chorych zakażonych genotypem 3 HCV. Genotyp ten uznawany jest obecnie za najtrudniejszy do wyleczenia przy pomocy dostępnych terapii przeciwvirusowych. Obecnie w ramach programów lekowych „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” możliwe są następujące opcje terapeutyczne dla chorych zakażonych genotypem 3 HCV:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Peginterferon + rybawiryna 2) Sofosbuwir + peginterferon + rybawiryna 3) Sofosbuwir+rybawiryna <p>Skuteczność terapii skojarzonej sofosbuwirem i rybawiryną jest najniższa spośród wyżej wymienionych terapii i wynosi ok. 50–60%, a u chorych z marskością wątroby nawet ok. 40%.Terapia trójlekowa Sofosbuwir + peginterferon + rybawiryna pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej nawet u 90% chorych,</p>

	<p>jednakże u wielu pacjentów nie może ona być zastosowana z powodu chorób towarzyszących lub następstw choroby wątroby stanowiących przeciwwskazania do zastosowania interferonu.</p> <p>Ta grupa chorych w warunkach polskich skazana jest na mało skuteczną i kosztowną 24- tygodniową terapię sofosbuwirem i rybawiryną. W innych krajach Europy, gdzie refundacja nie jest ograniczona zapisami programu lekowego, a stosować można wszystkie leki posiadające rejestrację w UE, terapia daklataswirem i sofosbuwirem jest szeroko stosowana od kilku lat z bardzo wysoką skutecznością (powyżej 90%). Leki te mają ponadto bardzo korzystny profil bezpieczeństwa. Dowodów na skuteczność tego rodzaju terapii dostarczają zarówno badania kliniczne jak i obserwacje kohortowe z codziennej praktyki klinicznej ośrodków w UE i USA.</p> <p>Leki te zdecydowanie powinny być finansowane ze środków publicznych, ponieważ terapia bezinterferonowa sofosbuwirem i rybawiryną (ty ko jeden lek w tym zestawie ma bezpośrednie działanie przeciwwirusowe) jest kosztowna i mało efektywna. Dodanie drugiego leku, działającego bezpośrednio na wirusa HCV, zdecydowanie zwiększy efektywność leczenia. Zastosowanie terapii o zwiększonej skuteczności jest równoznaczne z przywróceniem pacjentowi zdolności do pracy, uniknięciem u znacznej grupy chorych niekorzystnych następstw zakażenia, takich jak niewydolność wątroby czy też rak wątrobowokomórkowy. To w pełni uzasadnia poniesienie nieco wyższych kosztów, wynikających z zastosowania drugiego leku w terapii skojarzonej.</p> <p>Ponad 80 % pacjentów zakażonych wirusem HCV to ofiary zakażeń, do których doszło wskutek niedbalstwa bądź nie zachowania dostatecznej uwagi w trakcie drobnych procedur medycznych. Dlatego konstytucyjnym i moralnym obowiązkiem Państwa Polskiego jest pomóc tym chorym, poprzez zapewnienie należytej opieki i najskuteczniejszego leczenia.</p> <p>Oszczędzając na skutecznym leczeniu zakażeń system opieki zdrowotnej naszego kraju nie uniknie o wiele większych wydatków na przeszczepienie wątroby oraz leczenie raka narządu.</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p>	<p>Nie znajduję argumentów przeciwko finansowaniu w/w terapii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Poza w/w argumentami za finansowaniem tej terapii w proponowanym wskazaniu, pragnę wyrazić pogląd, iż wnioskowana terapia powinna objąć także, a może nawet przede wszystkim, pacjentów z marskością wątroby. Dla wielu z tych chorych terapie oparte na interferonie są przeciwwskazane a dostępna w ramach programów lekowych terapia sofosbuwirem i rybawiryną ma bardzo niską skuteczność. Pozytywne efekty (skuteczność i bezpieczeństwo) zastosowania terapii daklataswirem i sofosbuwirem u chorych z marskością wątroby udowodnione zostały w wielu badaniach kohortowych. To właśnie ta grupa chorych z najbardziej zaawansowanym uszkodzeniem wątroby najpilniej potrzebuje skuteczniejszej terapii bezinterferonowej a nawet może ona być uznana za ratującą życie.</p> <p>Proszę zatem o rozważenie włączenia do programu także tej grupy chorych i zmianę nazwy programu na „Daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3”.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.04.2017, znak PLR.4600.94.2017.9.JT, PLR.4600.95.2017.8.JT (data wpływu do AOTMiT 24.04.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie 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 produktów leczniczych:

- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabletek, EAN 5909991184971;
- Daklinza (daklataswir), tabletki powlekane, 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, kod EAN 5909991184988.

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

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

SOF12 + PR12,
SOF24 + PR24,
SOF24 + RBV24

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności klinicznej odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy wskazuje, że SVR 12 uzyskało:

- 97% pacjentów, którzy stosowali schemat DCV12 + SOF12,
- 89% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF24 + RBV24,
- 95% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12 + PR12.

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla schematów SOF24 + PR24 i SOF12–24 + PR12–24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3.

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności rzeczywistej odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy wskazuje, że SVR 12 uzyskało:

- 96% pacjentów, którzy stosowali schemat DCV12 + SOF12,
- 85% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF24 + RBV24,
- 88% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12 + PR12,
- 88% pacjentów, którzy stosowali schemat SOF12–24 + PR12–24.

Brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla schematu SOF24 + PR24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3.

Analiza bezpieczeństwa

W większości badań, które wykorzystano w analizie bezpieczeństwa nie raportowano wyników oddzielnie dla pacjentów z marskością i bez marskości, dotyczą one zatem populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z HCV GT3).

W warunkach badań klinicznych przynajmniej jednego AE doświadczyło 60% osób leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF. U pacjentów, u których stosowano 24-tygodniowy schemat leczenia SOF + RBV przynajmniej jedno AE wystąpiło u 89% osób, stosowanie 12-tygodniowego interferonowego schematu SOF + PR powodowało wystąpienie przynajmniej jednego AE u 98% pacjentów.

W ramach badań klinicznych wśród pacjentów leczonych 12-tygodniowym schematem DCV + SOF najczęściej raportowane AE miały charakter niespecyficzny (zmęczenie, ból głowy oraz nudności). Populacja pacjentów leczonych schematem SOF24 + RBV24 w ramach badań klinicznych najczęściej doświadczała zmęczenia, bólu głowy i bezsenności. Z kolei wśród pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych schematem SOF12 + PR12 bardzo często występowały zarówno niespecyficzne, jak i poważniejsze dolegliwości, w tym w szczególności zmęczenie, duszność, anemia, choroba grypopodobna oraz depresja, a każde z tych zdarzeń zgłaszano u co najmniej ¼ leczonych osób. Ponadto znaczny odsetek pacjentów leczonych schematem zawierającym interferon doświadczyło zaburzeń hematologicznych, w tym nieprawidłowego poziomu stężenia hemoglobiny (21%) oraz nieprawidłowej liczby neutrofilii (20%).

Brak badań dotyczących analizy bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematu SOF24 + PR24.

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie 12-tygodniowych schematów DCV + SOF związane było z występowaniem niespecyficznych zdarzeń takich jak osłabienie, zaburzenia snu i ból głowy. Pacjenci leczeni schematem SOF24 + RBV24 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najczęściej doświadczaali zmęczenia, bólu głowy, bezsenności, a także nudności i anemii. Wśród pacjentów leczonych DCV12 + PR12 najczęściej zgłaszano wystąpienie bólu stawów, choroby grypopodobnej, niestrawności, zmęczenia i anemii. Z kolei najczęstszymi AE raportowanymi dla dłuższych schematów SOF + PR trwających 12–24 tygodnie były zmęczenie, choroba grypopodobna, wysypka, ból brzucha, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz anemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

- z uwzględnieniem RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SO12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SO12 [redacted] SOF+PR24 i SOF+RBV24 – [redacted].

- bez uwzględnienia RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SO12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 677 991 zł z perspektywy płatnika publicznego i 672 934 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SO12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

- z uwzględnieniem RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SO12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SO12 [redacted] SOF+PR24 i SOF+RBV24 – [redacted].

- bez uwzględnienia RSS

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SO12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 2 478 445 zł z perspektywy płatnika publicznego i 2 473 370 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SO12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.

Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Daklinza, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie NFZ w zależności od komparatora, uwzględnienia rodzaju efektywności oraz uwzględnienia proponowanego RSS od [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest **nizsza** od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej [REDAKTOWANE].

Wartości urzędowych cena zbytu produktu leczniczego Daklinza, przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

- Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z RSS

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – [REDAKTOWANE], dla SOF+PR24 – [REDAKTOWANE], SOF+RBV24 – [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – [REDAKTOWANE], dla SOF+PR24 – [REDAKTOWANE], SOF+RBV24 – [REDAKTOWANE].

- Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej bez RSS

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – 5 381,23 zł, dla SOF+PR24 – 67 874,02 zł, SOF+RBV24 – 67 399,35 zł, natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – 5 684,46 zł, dla SOF+PR24 – 68 184,18 zł, SOF+RBV24 – 67 866,37 zł.

- Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z RSS

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – [REDAKTOWANE], dla SOF+PR24 – [REDAKTOWANE], SOF+RBV24 – [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – [REDAKTOWANE], dla SOF+PR24 – [REDAKTOWANE], SOF+RBV24 – [REDAKTOWANE].

- Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej bez RSS

Ceny progowe w odniesieniu do CUR dla poszczególnych komparatorów z perspektywy PP wyniosły: dla SOF+PR12 – 2 224,87 zł, dla SOF+PR24 – 61 753,91 zł, SOF+RBV24 – 63 231,77 zł, natomiast z perspektywy wspólnej: SOF+PR12 – 2 311,92 zł, dla SOF+PR24 – 61 842,13 zł, SOF+RBV24 – 63 535,27 zł.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku, [REDAKTOWANE] w drugim roku oraz [REDAKTOWANE] w trzecim roku analizy.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku, [REDAKTOWANE] w drugim roku oraz [REDAKTOWANE] w trzecim roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu oraz badania przy kwalifikacji do leczenia różnią się między projektem programu a obowiązującym programem. Obowiązujący program jest bardziej rozbudowany, na uwagę zasługują szczególnie obowiązujące zapisy (zaznaczone podkreśleniem), które obejmują bezpośrednio leczenie daklataswirem lub sofosbuwirem. Ponadto, w większości schematów zaleca się wykonanie USG jamy brzusznej na zakończenie leczenia.

⁴ 130 002 zł / QALY

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dane kliniczne. We wszystkich dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

13. Źródła

pierwotne i wtórne	
ALLY-2	<p>Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC, Henn S, Hiney S, Hiney F, Huynh C, McDonald C, Mills A, i in. (2015) Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. <i>New England Journal of Medicine</i> 373(8):714–725.</p> <p>A Phase 3 Study to Evaluate Combination Therapy With Daclatasvir and Sofosbuvir in the Treatment of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. NCT02032888. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02032888?sect=X4301256#othr (13.11.2015).</p>
ALLY-3	<p>Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, i in. (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. <i>Hepatology</i> 61(4):1127–1135.</p> <p>Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros P, Thuluvath P, Younes Z. (2015) All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract P18. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> 22(Suppl. S3):30.</p> <p>Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T. (2015) All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-experienced patients infected with HCV genotype (GT) 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract 1016. <i>Gastroenterology</i> 148(4):1003.</p> <p>Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E. (2015) All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment experienced patients infected with HCV genotype (GT) 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Abstract P0782. <i>Journal of Hepatology</i> 62:S624.</p> <p>Nelson D., Cooper J, Lalezari J, Lawitz E, Pockros P. (2015) All oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 infection ally 3 phase 3 study. Abstract 1482. <i>Hepatology International</i> 9(1):S56.</p> <p>Nelson D., Bernstein D, Freilich B, Lawitz E, Hawkins T, Pockros P, Thuluvath P, Younes Z. All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. Poster P18. <i>The Viral Hepatitis Congress 2015</i>; 2015; Frankfurt, Germany. <i>Journal of Viral Hepatitis</i>.</p> <p>Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. NCT02032901. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032901 (13.11.2015).</p>
Compassionate use program (CUP) – Francja	<p>Hezode C, Ledinghen V, Fontaine H. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without r bavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate program. Abstract 206. <i>Hepatology</i> 314A.</p> <p>Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, Larrey D, Silvain C, Botta-Fridlund D, Leroy V, Bourliere M, D'Alteroche, Hubert-Fouchard I, Gayader D, Rosa I, i in. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 3 Infection: Interim Analysis of a French Multicenter Compassionate Use Program. <i>66th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases</i>; 2015; Boston.</p> <p>Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M., Mialhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux G., Aumaitre H, Dominguez S, Chas J, Allegre T, i in. (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir with or without r bavirin in patients with HIV-HCV co-infection: Interim analysis of a French multicentre compassionate use programme. Abstract TUAB0207LB. <i>Journal of the International AIDS Society</i> 18:42–43.</p> <p>Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal C, Metivier S, Antonini-Michelle T, Valantin M., Mialhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux G., Aumaitre H, Dominguez S, Chas J, Allegre T, i in. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV coinfection: interim analysis of a French multicenter Compassionate Use Program (AI444-258). <i>8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention</i>; 2015; Vancouver, Canada.</p>
DHC-R	<p>Mauss S, Boeker KH, Cornberg M, Gunther R, Klinker H, Schober A. (2016) Effectiveness of DACLATASVIR plus SOFOSBUVIR in HCV-GT3 patients – Results from the German Hepatitis C Registry (DHC-R). <i>Hepatology</i> 64(1):469A.</p>
ASTRAL-3	<p>Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Townner WJ, Conway B, Ruane P, Bourliere M, Asselah T, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. <i>New England Journal of Medicine</i> 373(27):2608–2617.</p> <p>Mangia A, Roberts SK, Pianko S, Thompson A, Cooper C, Conway B, Bourliere M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Gane E, Stedman C, Mazzotta F, i in. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with Ribavirin for 24 Weeks in Genotype 3 HCV-Infected Patients: The Randomized Controlled Phase 3 ASTRAL-3 Study. <i>66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases</i>; 2015; Boston, MA.</p> <p>Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection (ASTRAL-3) NCT02201953. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201953?term=NCT02201953&rank=1 (10.2.2016).</p>

BOSON	<p>Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, Brainard DM, Massetto B, Lin M, Han B, McHutchison JG, Subramanian GM, Cooper C, Agarwal K, i in. (2015) Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. <i>Gastroenterology</i> 149(6):1462–1470.</p> <p>Foster GR, Pianko S, Cooper C, Brown A, Forton D. (2015) 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. Abstract LO5. <i>Journal of Hepatology</i> 62:S259.</p> <p>SOF (Sovaldi®) +RBV for 16 or 24 Weeks and SOF+RBV+Peg-IFN for 12 Weeks in Adults With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection NCT01962441. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01962441?term=nct01962441&rank=1 (3.8.2016).</p>
ELECTRON	<p>Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hinds RG, Berrey MM. (2013) Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. <i>New England Journal of Medicine</i> 368(1):34–44.</p> <p>Open-Label Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. NCT01260350. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1&sect=X4301256 (17.11.2015).</p>
LONESTAR-2	<p>Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2015) Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. <i>Hepatology</i> 61(3):769–775.</p> <p>Lawitz E, Poordad F, Brainard D. (2014) Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. Abstract 731. <i>Hepatology International</i> 8:S219.</p> <p>Pianko S, Lawitz E, Poordad F, Brainard D., Hyland R., Symonds W, McHutchison J. (2014) Sofosbuvir in combination with PEG IFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 29:94.</p> <p>Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. NCT01808248. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01808248?term=NCT01808248&rank=1 (18.11.2015).</p>
VALENCE	<p>Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. <i>N. Engl. J. Med.</i> 370(21):1993–2001.</p> <p>Hezode C, Zeuzem S, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland R., Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard D., Symonds W., McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Dusheiko G, i in. (2014) High sustained response rates with sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3 infection: The valence trial. Abstract 733. <i>Hepatology International</i> 8:S220.</p> <p>Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, Reesink HW, Weiland O, Nader F, Hunt SL. (2014) Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. <i>J. Hepatol.</i> 61(2):228–234.</p> <p>Sofosbuvir and Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. NCT01682720. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1 (18.11.2015).</p>
PHOTON-1	<p>Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, i in. (2014) Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. <i>JAMA</i> 312(4):353–361.</p> <p>Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. NCT01667731. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01667731?term=nct01667731&rank=1 (18.11.2015).</p>
PHOTON-2	<p>Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, Massetto B, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard D, Subramanian GM, McHutchison JG, Puoti M, Rockstroh JK. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. <i>The Lancet</i> 385(9973):1098–1106.</p> <p>A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Adults. NCT01783678. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783678?term=NCT01783678&rank=1 (18.11.2015).</p>
Shah 2016	<p>Shah S, Acharya S, Mehta R, Kapoor D, Duseja A, Koshy A, Shukla A, Sood A, Madan K, Sud R, Nijhawan S, Rawal P, Prasad M, Kersey K, Jiang D, i in. (2016) Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV infection in India. <i>Hepatology International</i> 10(1):S15.</p> <p>Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Chronic Genotype 1 or 3 HCV Infection NCT02074514. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074514?term=NCT02074514&rank=1 (8.8.2016).</p>

Isakov 2016	<p>Isakov V, Zhdanov K, Kersey K, Svarovskaia E, Massetto B, Zhu Y, Knox SJ, Bakulin I, Chulanov V. (2016) Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. <i>Antivir. Ther. (Lond.)</i>.</p> <p>Zhdanov K, Isakov V, Kersey K, Zhu Y, Svarovskaia E, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, i in. (2015) Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. <i>Hepatology International</i> 9:S:52.</p> <p>Zhdanov K, Isakov V, Kersey K, Zhu Y, Svarovskaia E, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, i in. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. (APASL) <i>Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>; marzec 2015; Istanbul, Turkey. .</p> <p>Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K, Zhu Y, Massetto B, Zhuravel S, Romanova S, Nurmukhametova E, Morozov V, Kozhevnikova G, Gogova L, Geyvandova N, Gankina N, Chesnokov E, Burnevich E., i in. (2014) Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of Russian Patients With Chronic HCV Genotype 1 or 3 Infection. <i>Hepatology</i> 60:676A–677A.</p> <p>Safety and Efficacy Study of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Genotype 1 and 3 Chronic HCV Infection. NCT01896193. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01896193?term=01896193&rank=1 (18.11.2015).</p>
TRIO	<p>Kowdley K, Bacon B, Dieterich D., Lawitz E, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, Flamm S. Efficacy evaluation of 24 week SOF + RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. <i>EASL-The International Liver Congress 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver</i>; 2015; Vienna, Austria. .</p> <p>Kowdley K, Bacon B, Dieterich DT. Efficacy evaluation of 24 week SOF + RBV in a heterogeneous, real-world population of Genotype 3 HCV; data from the TRIO network. POSTER. <i>EASL</i>; 2015.</p>
HCV-TARGET	<p>Feld JJ, Maan R, Zeuzem S, Kuo A, Nelson DR, Di Bisceglie AM, Manns MP, Sherman K, Frazier LM, Sterling R, Mailliard M, Schmidt M, Akushevich L, Vainorius M, Fried MW. (2016) Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 63(6):776–783.</p> <p>Jensen D, O'Leary J, Pockros P. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. <i>65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease</i>; 11 2014; Boston. .</p> <p>Nelson D. HCV-TARGET International Registry Do Phase III Trials Translate into Real World /GT2-3/Harvoni 8 Wks/SIM-SOF.....Sof/Rbv, Peg/Rbv/Sof. <i>ISVHLD</i>; 26 czerwiec 2015; Berlin. .</p> <p>Welzel T., Nelson D, Morelli G, Di Bisceglie M, Reddy K., Kuo A, Lim J., Darling J., Pockros P., Galati J., Frazier L., Alqahtani S, Sułkowski M., Fried MW, Zeuzem S. (2015) Safety and efficacy of sofosbuvir and ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET study. Abstract 1057. <i>Hepatology</i> 62:727A–728A.</p> <p>Welzel T., Nelson D., Morelli G, Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A, Lim J., Darling J., Pockros P., Galati J., Frazier L., Alqahtani S, Sułkowski M., Fried MW, Zeuzem S. Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET Study. Dostęp: http://liverlearning.aasld.org/aasld/2015/thelivermeeting/110301/tania.welzel.safety.and.efficacy.of.sofosbuvir.and.ri.bavirin.for.the.treatment.html?f=p16m3l6258 (3.8.2016).</p> <p>HCV-TARGET- Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network - Full Text View NCT01474811. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474811?term=NCT01474811&rank=1 (2.2.2016).</p>
GECCO ^a	<p>Wehmeyer M., Ingiliz P, Mauss S, Berger F. (2016) Current treatment options with direct acting antivirals in HCV genotype 3 infections – still room for improvement? Results from the German multicenter GECCO cohort. Abstract 1936. <i>Hepatology</i>958A.</p>
Mehta 2016	<p>Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, Tekriwal R, Nandaniya P, Shah M, Bhayani V. (2016) Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for chronic hepatitis C infection in „real-life” cohort. <i>Indian J Gastroenterol</i> 35(6):459–464.</p>
Satsangi 2016	<p>Satsangi S, Mehta M, Duseja A, Taneja S, Dhiman RK, Chawla Y. (2016) Dual Treatment With Sofosbuvir Plus Ribavirin is as Effective as Triple Therapy With Pegylated Interferon Plus Sofosbuvir Plus Ribavirin in Predominant Genotype 3 Patients With Chronic Hepatitis C. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 6:S21.</p>
Berden 2017	<p>Berden, Floor A. C., Bryan R. R. Z. Aaldering, Hans Groenewoud, Joanna IntHout, Wietske Kievit, i Joost P. H. Drenth. 2017. „Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association</i> 15 (3): 349–59. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.034.</p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
GESA, ASHM, AHA, ASID Australia 2017	<p>Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (January 2017) Gastroenterological Society of Australia (Australian Liver Association), the Australasian Society for Infectious Diseases, the Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine, the Australasian Hepatology Association, Hepatitis Australia and the Royal Australian College of General Practitioners.</p>
PGE HCV 2017	<p>Halota, Waldemar, Robert Flisiak, Jacek Juszczyk, Piotr Małkowski, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, i Krzysztof Tomasiewicz. 2017. „Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017”. <i>Clinical and Experimental Hepatology</i> 3 (2): 47–55. doi:10.5114/ceh.2017.67782.</p>
NICE 2015, 2017	<p>NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (TA 200). 2010.</p> <p>NICE. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. (TA330). 2015.</p> <p>NICE. Daclatasvir for treating chronic hepatitis C (TA 364). 2015.</p> <p>NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. (TA 106). 2006.</p> <p>NICE. Sofosbuvir–velpatasvir for treating chronic hepatitis C. 2017</p>

AASLD 2017	AASLD. (2016) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2016.
VA/OPH 2017	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services. Updated: March 8, 2017
DGVS 2016	DGVS. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016.
WHO 2016	GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION UPDATED VERSION APRIL 2016
AFEF 2016	AFEF. Association Francaise Pour L'etude du Foie. Management of hepatitis C virus infection. 2015.
EASL 2016	European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. 2017. „EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016”. Journal of Hepatology 66 (1): 153–94. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
CASL 2015	CASL. Guidelines from the Canadian Associatio for the Study of the Liver. 2015.
AWSMG 2015	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 0615: Daclatasvir (Daklinza®) 30 mg and 60 mg film-coated tablets. March 2015.
NICE 2015	NICE. Daclatasvir for treating chronic hepatitis C (TA 364). 2015.
SMC 2014	SMC advice. Daklataswir (Daklinza). 2014.
NCPE 2015	Cost effectiveness of daclatasvir (Daklinza®) in combination with other medicinal products for the treatment of hepatitis C infection. NCPE 2015
CADTH 2016	CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION DACLATASVIR (Daklinza — Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Genotype 1, 2, or 3 Infection in Adults
HAS 2016a HAS 2016b	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Date d'examen par la Commission : 19 octobre 2016 Daclatasvir COMMISSION DE LA TRANSPARENCE <i>Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016 Daclatasvir</i>
PBAC 2015	PBAC. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. Daclatasvir (Daklinza) 2015.
Pozostałe publikacje	
ChPL Daklinza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daklinza (03.2017)
Raport AOTMiT OT.4351.4.2017	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

14. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego