



Rekomendacja nr 38/2017

z dnia 23 czerwca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl.,
Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze
perforowanym, w ramach programu lekowego "leczenie
przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią
bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)"**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl., EAN 5909991184971;
- Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl. w blistrze perforowanym, EAN 5909991184988,

w ramach programu lekowego "leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)".

Uzasadnienie rekomendacji

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

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności klinicznej i rzeczywistej daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby wskazuje na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami (SOF24+RBV24, SOF12+PR12 oraz rzeczywistej wobec SOF12-24+PR12-24) - trwały odpowiedź wirusologiczną po 12-tygodniowej terapii daklataswirem z sofosbuwirem (DCV + SOF) uzyskało odpowiednio 97% i 96% pacjentów. Porównywalny wynik (95%) w badaniach klinicznych uzyskali pacjenci stosujący 12-tygodniowy schemat sofosbuwir z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, jednak analiza skuteczności rzeczywistej tego schematu wskazała na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 88% pacjentów. 12-tygodniowa terapia daklataswirem z sofosbuwirem posiada także zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa warunkach badań klinicznych.



Wyniki przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę zdają się potwierdzać wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 12 tyg. DCV+SOF.

Brak jest danych dotyczących skuteczności klinicznej dla schematów SOF24+PR24 i SOF12–24+PR12–24 i praktycznej dla schematu SOF24+PR24 oraz dotyczących analizy bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematu SOF24+PR24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV GT3. W większości badań, które wykorzystano w analizie bezpieczeństwa nie raportowano wyników oddzielnie dla pacjentów z marskością i bez marskości wątroby z HCV GT3, dotyczą one zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest badań randomizowanych dotyczących wykazania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami, a w analizowanej populacji chorych dostępne są wyłącznie badania bez grupy kontrolnej.

Horyzont czasowy przedstawionych w analizie klinicznej badań jest krótki, co stanowi ograniczenie w kontekście doniesień o występowaniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie lekiem przeciwwirusowym o bezpośrednim działaniu (ang. direct acting antiviral agent, DAA). O potencjalnym związku między HCC a leczeniem DAA wypowiedziała się Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) w najnowszym Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR), gdzie zwraca uwagę na wysokie ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z marskością oraz ryzyka nawrotów HCC leczonych w schematach bezinterferonowych. 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. Ponadto pozostaje wątpliwość co do związku SVR12 – trwałej odpowiedzi wirusologicznej z punktami końcowymi istotnymi klinicznie takimi, jak marskość wątroby czy HCC.

Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej oraz efektywności klinicznej wskazują, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od leczenia schematem SOF+PR24 i SOF+RBV24 z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Natomiast dla porównania DCV+SOF12 vs SOF+PR12 efektywność kosztową uzyskuje wyłącznie wariant dla efektywności rzeczywistej uwzględniający RSS. Warianty dla efektywności rzeczywistej bez uwzględnienia RSS oraz efektywności klinicznej zarówno z RSS jaki i bez, są nieefektywne kosztowo.

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.

Odnalezione 9 klinicznych rekomendacji i wytycznych międzynarodowych oraz 7 rekomendacji refundacyjnych wskazuje wnioskowaną technologię, jako schemat alternatywny, który może być skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu pacjentów bez marskości wątroby.

Warto wskazać, że propozycja instrumentu dzielenia ryzyka zawarta we wniosku nie powoduje osiągnięcia przez wnioskowaną terapię efektywności kosztowej, wobec czego zasadnie jest jej pogłębienie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl., EAN 5909991184971; Daklinza, daclatasvirum, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl. powl. w blisterze perforowanym, EAN 5909991184988, w ramach programu lekowego "leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) do wydawania pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, 1135.2, Leki przeciwwirusowe - daklataswir.

Wnioskodawca proponuje cenę zbytu netto w wysokości:

- Daklinza (daklataswir), kod EAN 5909991184971 – [redacted];
- Daklinza (daklataswir), kod EAN 5909991184988 – [redacted].

Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZWC) (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, wirus HCV).

Około 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem WZW typu C (określa się je ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstruje żadnych objawów. Przyjmuje się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Według różnych źródeł zakażenie ostre przechodzi w przewlekłe u około 55-85% osób. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy (zapadalność 2-4% osób rocznie). Zgodnie z danymi GUS systematycznemu wzrostowi ulega liczba zgonów spowodowanych HCV. W 2012 r. w Polsce zmarło z tego powodu 217 osób.

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

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

U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów.

Wirus HCV charakteryzuje się znaczną zmiennością genetyczną. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 - jego obecność stwierdzono według różnych źródeł u 79%-86% ogółu zakażonych. Drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3 (8,4 – 17% zakażonych).

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie ze środków publicznych finansowane są w Polsce: peginterferon alfa 2b, rybawiryna i sofosbuwir w ramach prowadzonych programów lekowych:

- B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) - 1074.2, Peginterferonum alfa 2b;
- B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) - 1075.0, Ribavirinum;
- B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) - 1135.4, Leki przeciwwirusowe – sofosbuwir.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują we wnioskowanym wskazaniu (HCV GT 3) opcje terapeutyczne spośród których objęte refundacją w Polsce są:

- SOF + RBV stosowane przez 24 tygodnie (SOF+RBV24);
- SOF + PR (pegylowany interferon alfa + rybawiryna) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (SOF+PR12, SOF+PR24).

Powyższe opcje zostały wskazane przez wnioskodawcę, jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Daklataswir (DCV) jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu.

Daklataswir zarejestrowano do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych, przy czym dla wnioskowanej populacji rekomenduje się terapię bezinterferonową do stosowania następująco:

- Daklinza + sofosbuwir (SOF) przez 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby;
- Daklinza + sofosbuwir +/- rybawiryna (RBV) przez 24 tyg. u pacjentów z marskością wątroby;
- Daklinza + sofosbuwir + rybawiryna przez 12 tyg. u pacjentów bez marskości wątroby u których nastąpił nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby (GT 1, 3 lub 4).

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania daklataswiru 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.

Aktualnie preparat Daklinza finansowany jest ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1135.2 Leki przeciwwirusowe – daklataswir w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1b.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują dorosłych pacjentów, chorych 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

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

Do przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii włączono 4 badania dla interwencji, w tym:

- dla efektywności klinicznej - 2 badania:
 - ALLY-2 - otwarte badanie III fazy, okres obserwacji: 36 tyg.; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane niejasna:
 - dla chorych nieleczonych przeciwwirusowo – randomizowane porównanie w układzie grup równoległych; populacja DCV12 + SOF12 N=101;
 - dla chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo – badanie nierandomizowane; ocenione w skali NICE na 7/8 punktów (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny); populacja DCV12 + SOF12 N=52;
 - ALLY-3 nierandomizowane, otwarte badanie III fazy; ocenione w skali NICE na 7/8 punktów (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny); ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane niejasna; okres obserwacji: 36 tyg.; liczba pacjentów: DCV12 + SOF12 uprzednio nieleczeni, N=101 oraz DCV12 + SOF12 uprzednio leczeni, N=51;
- dla efektywności rzeczywistej - 2 rejestry pacjentów:
 - Compassionate Use Program (CUP) - ocenione w skali NICE na 7/8 punktów (nie przyznano punktu za brak przeprowadzenia rekrutacji w sposób konsekwentny); populacja DCV24 + SOF24 + RBV24 N=53; DCV12 + SOF12 ± RBV12 N=63; DCV24 + SOF24 N=166; okres follow-up: 12 tyg.; okres obserwacji dla schematu DCV24 + SOF24 oraz DCV24 + SOF24 + RBV24: 36 tyg.; DCV12 + SOF12 ± RBV12: 24 tyg.;
 - DHC-R - 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 genotypie 3; ocenione w skali NICE na 6/8 punktów (nie przyznano punktu za brak rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny i jasno przedstawionych kryteriów włączenia/wykluczenia); populacja DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 ± RBV24; populacja 383 pacjentów okres obserwacji 24 tyg.

Skuteczność kliniczna

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności klinicznej odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy wskazuje, że SVR 12¹ uzyskała:

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

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

Skuteczność praktyczna

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

- 96% pacjentów, którzy stosowali schemat DCV12 + SOF12,

¹ trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. sustained virological response) po 12 lub 24 tygodniach okresu obserwacji (odpowiednio: SVR 12 i SVR 24);

- 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 praktycznej dla schematu SOF24 + PR24 w populacji pacjentów bez marskości wątroby z pWZWC wywołanym HCV GT3.

Bezpieczeństwo

W warunkach badań klinicznych przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem doświadczyło:

- 60% osób leczonych schematem DCV + SOF12,
- 89% osób leczonych schematem SOF + RBV24;
- 98% pacjentów leczonych schematem SOF + PR12.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych według schematu:

- DCV + SOF12 - miały charakter niespecyficzny (zmęczenie, ból głowy oraz nudności);
- SOF24 + RBV24 - zmęczenie, bólu głowy i bezsenność;
- 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 jest badań dotyczących analizy bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych w ramach badań efektywności klinicznej dla schematu SOF24 + PR24.

W ramach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie schematu:

- DCV + SOF12 - związane było z występowaniem niespecyficznych zdarzeń, takich jak: osłabienie, zaburzenia snu i ból głowy;
- SOF24 + RBV24 - skutkowało zmęczeniem, bólem głowy, bezsennością, a także nudnościami i anemią;
- SOF + PR12 - powodowało wystąpienie bólu stawów, choroby grypopodobnej, niestrawności, zmęczenia i anemii.
- SOF + PR12-24 - wywoływało najczęściej: zmęczenie, choroby grypopodobne, wysypkę, ból brzucha, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz anemię.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

- Z informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Daklinza wynika, że:
 - w skojarzeniu z SOF 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;
 - w skojarzeniu z PR 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; najczęstsze działania niepożądane o ciężkości co najmniej 3. Stopnia (częstość 1% lub większa) to: neutropenia, niedokrwistość, limfopenia i małopłytkowość;

- EMA (Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)) w najnowszym EPAR² zwraca uwagę na wysokie ryzyko wystąpienia HCC (rak wątrobowokomórkowy (Hepatocellular carcinoma)) u pacjentów z marskością oraz ryzyko nawrotów HCC;
- EMA, URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (Food and Drug Administration) informowały o ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie bradykardii i bloku serca w związku z równoczesnym stosowaniem amiodaronu z produktem leczniczym Harvoni (zawierającym LDV³ i SOF) lub stosowaniem go z produktem leczniczym Daklinza (DCV) w skojarzeniu z produktem Sovaldi (SOF) (z odnotowanych 8 przypadków 5 dotyczyło pacjentów stosujących produkty Daklinza i Sovaldi, z tego jeden zakończył się zgonem);
- Baza ADRR⁴ (European database of suspected adverse drug reaction reports, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) - zgodnie z danymi do kwietnia 2017 roku 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;
- EMA, URPL - zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (z ciężkimi następstwami); wskazuje się, że u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem i marskością wątroby należy kontynuować obserwację w kierunku raka wątrobowokomórkowego nawet po uzyskaniu trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Ograniczenia analizy

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

- brak jest badań randomizowanych dotyczących wykazania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami; badania włączone do analiz to otwarte badania nierandomizowane z wyjątkiem części dla subpopulacji nieleczonych przeciwwirusowo;
- nie badano punktów końcowych dotyczących jakości życia i przeżycia całkowitego;
- wykluczenie z przeglądu pacjentów po przeszczepach narządów i narkomanów nie znajduje odzwierciedlenia w zaproponowanym projekcie programu lekowego;
- okres obserwacji w badaniach jest krótki, co uniemożliwia wnioskowanie o długotrwałych efektach leczenia wnioskowanym lekiem (w szczególności w odniesieniu do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego);
- w analizowanej populacji chorych dostępne są wyłącznie badania bez grupy kontrolnej, w związku z czym konieczne było wnioskowanie pośrednie metodą jakościową;
- raportowano wyniki dla punktów surogatowych, które zalecane są jako punkty końcowe przez instytucje regulatorowe (FDA 2016); jednakże pozostaje wątpliwość co do związku SVR12 z punktami końcowymi istotnymi klinicznie takimi jak marskość czy HCC (rak wątrobowokomórkowy (Hepatocellular carcinoma)). 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;

² European public assessment reports - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające;

³ Ledipaswir;

⁴ zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie;

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

- w badaniach brak jest wyników bezpieczeństwa dla subpopulacji z brakiem marskości wątroby; wnioskowanie oparto na danych dla populacji mieszanej; marskość wątroby ma wpływ na stan ogólny pacjenta, może także być związana ze zdarzeniami obserwowanymi w trakcie terapii anty-HCV.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

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

W oszacowaniach uwzględniono: koszty leczenia przeciwwirusowego, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i diagnostyki.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

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

Wyniki

Porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że:

- z uwzględnieniem RSS⁵:
 - dla efektywności klinicznej⁶: uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [] z perspektywy płatnika publicznego i [] z perspektywy wspólnej, co czyni wnioskowaną technologię nieefektywną kosztowo.
 - dla efektywności rzeczywistej⁷: uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [] z perspektywy płatnika publicznego i [] z perspektywy wspólnej, wobec czego oceniana technologia jest efektywna kosztowo;
- bez uwzględnienia RSS:
 - dla efektywności klinicznej: 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 wspólnej, wobec czego stosowanie tej technologii jest nieefektywne kosztowo.
 - dla efektywności rzeczywistej: 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 wspólnej, wobec czego stosowanie tej technologii jest nieefektywne kosztowo.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują że:

- bez uwzględnienia RSS - wszystkie wartości ICUR⁸ znajdują się powyżej progu opłacalności zarówno dla efektywności rzeczywistej, jak i klinicznej:
 - zmniejszenie ICUR o ok. 60% powoduje zmiana w dyskontowaniu; o ok. 22-27% obniżenie początkowego wieku pacjentów lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015;
 - wzrost ICUR o ok. 60% skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat;
- z uwzględnieniem RSS
 - dla efektywności rzeczywistej - wszystkie wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, a spadek wartości ICUR powoduje: o ok. [] zmiana dyskontowania w zależności od perspektywy oraz o ok. 25% obniżenie początkowego wieku pacjentów lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015;
 - dla efektywności klinicznej - wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności za wyjątkiem zmiany dyskontowania, w którym wartość ICUR spadła do [] zł z perspektywy płatnika publicznego oraz [] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów; wzrost wartości ICUR o [] powoduje skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat, obniżenie współczynnika ICUR o ok. [] powoduje początkowego wieku pacjentów lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

⁵ instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme);

⁶ dla efektywności klinicznej wartość OALY oszacowana na 0,05;

⁷ dla efektywności rzeczywistej wartość OALY oszacowana na 0,19;

⁸ inkrementalny współczynnik kosztów efektywności;

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej
 - z uwzględnieniem RSS: poniżej progu opłacalności znajduje się [] spośród wyników symulacji porównania DCV+SOF12 vs SOF+PR12 odpowiednio: z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej; terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12 dla [] wyników symulacji zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej;
 - bez uwzględnienia RSS: 100% spośród wyników symulacji porównania DCV+SOF12 vs SOF+PR12 znajduje się powyżej progu opłacalności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej;
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej:
 - z uwzględnieniem RSS: poniżej progu opłacalności znajduje się 0,9% spośród wyników symulacji z perspektywy płatnika publicznego oraz 1,0% z perspektywy wspólnej dla porównania DCV+SOF12 vs SOF+PR12; terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12 dla 100% wyników symulacji, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej;
 - bez RSS: powyżej progu opłacalności znajduje się 100% spośród wyników symulacji porównania DCV+SOF12 vs SOF+PR12, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej; terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12 dla 100% wyników symulacji, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej;

Porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR24 oraz DCV+SOF12 vs SOF+RBV24

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że:

- z uwzględnieniem RSS, dla efektywności rzeczywistej jak i klinicznej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.
- bez uwzględnienia RSS, dla efektywności rzeczywistej jak i klinicznej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że dominacja DCV+SOF12 nad terapiami SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości zarówno dla efektywności rzeczywistej, jak i klinicznej.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej
 - z uwzględnieniem RSS: [] spośród wyników symulacji porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR24 oraz DCV+SOF12 vs SOF+RBV24 znajduje się poniżej progu opłacalności zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej; terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24 zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej;
 - bez uwzględnienia RSS: 100% spośród wyników symulacji porównań DCV+SOF12 vs SOF+PR24 oraz DCV+SOF12 vs SOF+RBV24 znajduje się poniżej progu opłacalności, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej; terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej:
 - z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS: poniżej progu opłacalności znajduje się 100% spośród wyników dla porównań DCV+SOF12 vs SOF+PR24 oraz DCV+SOF12 vs SOF+RBV24 zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej; terapia

DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od SOF+PR24 i SOF+RBV24, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.

Oszacowanie ceny 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 progu opłacalności, wynosi w perspektywie NFZ w zależności od komparatora, uwzględnienia rodzaju efektywności oraz uwzględnienia proponowanego RSS od [REDACTED].

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej [REDACTED].

Ograniczenia analizy

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

- ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią też ograniczenia analizy ekonomicznej;
- nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia; zastosowano wartości z badań zagranicznych, które mogą nie odzwierciedlać warunków polskich;
- brak jest danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych wśród polskich pacjentów; określono je na podstawie publikacji dotyczących pacjentów z innych krajów; zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne;
- przyjęcie różnych danych dotyczących skuteczności terapii (skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki vs skuteczność kliniczna) powoduje znaczne rozbieżności w oszacowaniach współczynnika ICUR, zaś w wariancie obliczeń uwzględniającym porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12 z RSS wpływa nawet na wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej stosowania ocenianej technologii w miejsce komparatora (w analizie podstawowej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości), wobec czego wnioskowanie z analizy ekonomicznej jest ograniczone.

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

- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, wnioskowanie oparto na porównaniu jakościowym; niepewność takiego porównania przekłada się na niepewność wyników analizy ekonomicznej;
- dane z komunikatów NFZ 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.

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

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Oszacowano wartości urzędowych cen 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.

Uwzględniając wyłącznie koszty terapii, oszacowana urzędowa cena zbytu wynosi:

- z uwzględnieniem efektywności rzeczywistej z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej odpowiednio:
 - z RSS na [REDACTED],
 - bez RSS na 53 164 zł i 53 481 zł,
- z uwzględnieniem efektywności klinicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej odpowiednio:
 - z RSS na [REDACTED];
 - bez RSS 51 049 zł i 51 141 zł;

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty leków przeciwwirusowych, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty działań niepożądanych, koszty stanu zdrowia.

Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 8 osób w każdym z kolejnych 3 lat horyzontu.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Daklinza we wnioskowanej populacji, nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego:

- w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami NFZ (DGL), wyniesie około:
 - [REDACTED] w pierwszym roku,
 - [REDACTED] w drugim roku oraz

- ██████████ w trzecim roku analizy.
- w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie cen z Wykazu Leków Refundowanych (WLR), wyniesie około:
 - ██████████ w pierwszym roku,
 - ██████████ w drugim roku oraz
 - ██████████ w trzecim roku analizy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym oraz warianty oszacowania populacji:

- przyjmując, że w scenariuszu nowym ok. 3% pacjentów zastosuje DCV zamiast SOF+RBV24, wydatki płatnika:
 - z uwzględnieniem RSS zmniejszą się około 2,5 krotnie w pierwszym roku analizy, oraz około 3,5 krotnie w drugim i trzecim roku analizy;
 - bez RSS wydatki płatnika zmniejszą się o około 110% – 150%.
- zwiększenie wielkości populacji spowoduje wzrost wydatków płatnika o około 26%, natomiast zmniejszenie populacji spowoduje spadek wydatków płatnika o około 26%, zarówno z RSS, jak i bez.

W minimalnym wariancie analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, jedyną opcją leczenia pacjentów z GT3 jest schemat SOF+RBV. Wariant maksymalny analizy uwzględnia maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, które stanowią też ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- niepewność co do wielkości populacji docelowej z uwagi na rozbieżność danych pochodzących z dostępnych źródeł takich jak: oszacowania eksperta, dane z polskich rejestrów epidemiologicznych PZH i GIS oraz raportowane przez NFZ.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca, jako źródło oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją daklataswiru wskazuje wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab.

W opinii wnioskodawcy spowoduje to oszczędności w ramach funduszu refundacyjnego leków w wysokości 38,62 mln zł w każdym roku horyzontu analizy, co pokryje prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją DCV wynoszące w czasie analizowanego trzyletniego okresu ██████████ i przyniesie łączne oszczędności w okresie lipiec 2017– czerwiec 2020 w wysokości ██████████.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy jednak wskazać, że jego zastosowanie nie powoduje uzyskania efektywności kosztowej we wszystkich wariantach obliczeń analizy ekonomicznej (porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12 przy uwzględnieniu danych dla efektywności klinicznej). Wobec powyższego zasadnym byłoby jego pogłębienie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje się połączenie programu zaproponowanego we wniosku refundacyjnym z obowiązującym już programem LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2) o tej samej nazwie co wnioskowany, obejmującym pozostałe leki finansowane w leczeniu pWZWC terapią bezinterferonową. Wymaga to jednak ujednocnienia zapisów obu programów.

Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu oraz badania przy kwalifikacji do leczenia różnią się między projektem programu a programem obowiązującym, który jest bardziej rozbudowany. Na uwagę zasługują szczególnie obowiązujące zapisy, które obejmują bezpośrednio leczenie daklataswirem lub sofosbuwirem.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyszukiwaniu rekomendacji klinicznych ograniczono się do rekomendacji opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Wnioskowaną technologię wskazują poniższe rekomendacje:

- Polska Grupa Ekspertów HCV 2017 - optymalną opcją terapeutyczną jest 12 tyg. schemat SOF/VEL⁹ oraz 12 tyg. schemat SOF + PR12, który zapewnia taką samą skuteczność, szczególnie u chorych bez marskości, ale są z nią związane przeciwwskazania i działania niepożądane; pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie SOF + RBV ± PegIFN-alfa powinni otrzymywać schemat 12 tyg. SOF/VEL ± RBV, alternatywnie 24 tyg. SOF + DCV + RBV;
- Gastroenterological Society of Australia (Australian Liver Association), the Australasian Society for Infectious Diseases, the Australasian Society for HIV, GESA, ASHM, AHA, ASID 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 okażą się nieskuteczne) oraz SOF + RBV stosowany przez 24 tyg.;
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2015, 2017 - schemat DCV + SOF zaleca się jedynie u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN α u pacjentów bez marskości wątroby, ale z obecnością włóknienia wątroby znacznego stopnia; nie jest on rekomendowany do stosowania przez 12 tygodni u pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych;
- American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2017 - w populacji osób bez marskości zaleca stosowanie schematu DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg.; 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.; dla pacjentów bez marskości wątroby, po niepowodzeniu leczenia schematem PR rekomenduje się DCV + SOF12 lub ewentualnie schematu SOF + PR, o ile nie występują przeciwwskazania do IFN; pacjenci po niepowodzeniu terapii SOF + RBV

⁹ Velpatasvir;

z przeciwwskazaniami do IFN powinni otrzymać DCV + SOF + RBV24, pacjenci bez przeciwwskazań - SOF + PR12.

- Department of Veterans Affairs USA, VA/OPH 2017 – schematy:
 - DCV + SOF 12 tyg. u pacjentów wcześniej nieleczonych,
 - DCV + SOF 12 tyg. u pacjentów wcześniej leczonych PEG-IFN/RBV,
 - DCV + SOF + RBV 12-16. u pacjentów wcześniej PEG-IFN/RBV + SOF,wskazuje, jako schematy alternatywne (mogące być skuteczne i tolerowane, ale cechujące się pewnymi niedogodnościami w porównaniu z innymi schematami leczenia);
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie 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;
- World Health Organization, WHO 2016 - w populacji pacjentów bez marskości zaleca się stosowanie leczenia DCV + SOF lub SOF +RBV;
- Association Francaise Pour L'étude du Foie, AFEF 2016 - w populacji osób bez marskości wątroby zaleca stosowanie schematu DCV + SOF przez 12 tyg. Dodatkowo jako opcję alternatywną wskazuje schemat SOF + VEL;
- European Association for the Study of the Liver, EASL 2016 - u osób bez marskości wątroby rekomenduje stosowanie schematu DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg. (pacjenci uprzednio nieleczeni):
 - 12-tygodniowy schemat DCV + SOF + RBV lub SOF + VEL + RBV powinni otrzymywać pacjenci uprzednio leczeni i bez marskości, jeśli nie przeprowadzono testu polimorfizmu NS5A lub jeśli wykazano polimorfizm NS5A RAS Y93H.
 - schemat DCV + SOF lub SOF + VEL przez 12 tyg bez RBV powinni przyjmować pacjenci bez NS5A RAS Y93H.
 - schemat DCV + SOF lub SOF + VEL przez 24 tyg. powinni otrzymywać pacjenci z przeciwwskazaniami lub słabą tolerancją rybawiryny.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie były pozytywne:

- NICE 2015 – zaleca daklataswir jako opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłego HCV u osób dorosłych, m. in. ze wskazaniami:
 - genotyp 3 HCV bez marskości w ciągu 12 tygodni u pacjentów ze znaczącym włóknieniem nietolerujących albo mających przeciwwskazania do leczenia interferonem,
 - genotyp 3 HCV z marskością w ciągu 24 tygodni u pacjentów nietolerujących albo mających przeciwwskazania do leczenia interferonem,jedynie jeśli firma zapewni dostawy daklataswiru w cenie podobnej lub niższej niż uzgodniona z Działem Leków Komercyjnych;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2014 – wskazuje, że w badaniu II fazy SVR12 uzyskało 89% do 99% pacjentów z HCV o genotypie 1 i 3 leczonych daklataswirem w ramach różnych schematów bezinterferonowych;
- All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2015 - zaleca daklataswir 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;
- National Centre for Pharmacoeconomics Ireland, NCPE 2015 - zaleca daklataswir w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego HCV (genotyp 1,3 i 4);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2016 - zaleca refundację daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z HCV o genotypie 3 jeśli zostaną spełnione następujące:
 - kryteria kliniczne:
 - pacjent nie ma marskości wątroby;

- warunki:
 - 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.

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 należy wziąć pod uwagę wpływ na koszty leczenia i całkowitą stabilność systemu ochrony zdrowia.

- Haute Autorité De Santé, HAS 2016a i HAS 2016b:
 - 16.03.2016 – zaleca się 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 \geq F2, a także niezależnie od zwłóknienia wątroby, w przypadku pacjentów:
 - 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 (nadmiernie spożywających alkohol, mających zespół metaboliczny, współzakażonych innym wirusem wykazującym tropizm do komórek wątrobowych);
 - 19.10.2016 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;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2015 - rekomenduje rozszerzenie wskazania dla daklataswiru w skojarzeniu z sofosbuwirem do wszystkich pacjentów z przewlekłym HCV o genotypie 1 i 3.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Daklinza (EAN 5909991184971) 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 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Pośród krajów o PKB per capita zbliżonym do Polski lek refundowany jest w Grecji i na Węgrzech. Produkt leczniczy Daklinza EAN 5909991184988, według informacji przekazanych przez wnioskodawcę, nie znajduje się w obrocie w żadnym z państw UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wzięcia 24.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.94.2017.9.JT; PLR.4600.95.2017.8.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Daklinza, daclatasvirum, tabl. powł., 60 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991184971; Daklinza, daclatasvirum, tabl. powł., 60 mg, 28 tabl. powł. w blistrze perforowanym, EAN 5909991184988, w ramach programu lekowego "leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr

63/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Daklinza (daklataswir) kod EAN: 5909991184971, 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 oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Daklinza (daklataswir) kod EAN: 5909991184988, 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Daklinza (daklataswir) kod EAN: 5909991184971, 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Daklinza (daklataswir) kod EAN: 5909991184988, 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.
3. 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 OT.4351.16.2017.