



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego Epclusa
(sofosbuwir/welpataswir)
w ramach programu lekowego**

**„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”**

we wskazaniu:

**leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4,
5 lub 6 HCV**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.4.2017

Data ukończenia: 21 grudnia 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland 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 2016 poz. 1764) 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: Gilead Sciences Poland 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 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CC	Marskość wyrównana (Compensated Cirrhosis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (European Association for the Study of the Liver)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (End of Treatment Response)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GT	genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C 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 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LLOQ	Dolna granica oznaczalności (Lower Limit of Quantification)

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)
OBV/PTV/r	Ombitasvir/Parytaprewir/rytonawir
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PegIFNα	Pegylowany Interferon α (Pegylated Interferon α)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RBV	rybawiryna
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOF	sofosbuwir
SPR12/SPR24	SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tyg. lub 24 tyg.
SR12/SR24	SOF+RBV przez 12 tyg. lub 24 tyg.
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (Sustained Virological Response)
TE	Pacjenci wcześniej leczeni (Treatment Experienced)
TN	Pacjenci wcześniej nieleczeni (Treatment Naive)

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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VOX	voxilaprewir
VS12	VEL/SOF przez 12 tyg.
VSR12	VEL/SOF + RBV przez 12 tyg.
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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
2DR12	OBV/PTV/r+RBV przez 12 tyg.

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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Załączniki.....	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.861.2017.MC

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21

6GT

Wielka Brytania

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A

02-676 Warszawa, Polska

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	Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108	
Kod ATC	J05AX69 leki działające bezpośrednio na wirusy	
Substancja czynna	sofosbuwir+welpataswir	
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV	
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Epclusa to jedna tabletkę przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia.	
	Populacja pacjentów	Leczenie i czas trwania
	Pacjenci bez marskości wątroby i pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	Epclusa przez 12 tygodni Dodanie rybawiryny należy rozważyć w przypadku pacjentów z zakażeniem genotypu 3 ze skompensowaną marskością wątroby.
	Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby	Epclusa+ rybawiryna przez 12 tygodni.
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem*	Epclusa+ rybawiryna przez 24 tygodnie*	
Droga podania	Do podania doustnego	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sofosbuwir jest pangentotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA - zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trójfosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Badania in vitro selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że welpataswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania.	

*Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuwiru/welpataswiru w leczeniu pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem. Jednak na podstawie wariantów wirusa związanych z opornością na NS5A (ang. resistance associated variants, RAV) obserwowanych zwykle u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem, farmakologii welpataswiru in vitro oraz wyników leczenia sofosbuwirem/welpataswirem u pacjentów nieleczonych wcześniej NS5A, u których na wizycie początkowej stwierdzono obecność RAV NS5A włączonych do badań ASTRAL, leczenie produktem Epclusa+ RBV przez 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem i uznaje się, że należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznego postępu choroby i oraz nie mają dostępnych innych opcji terapeutycznych.

Źródło: ChPL Epclusa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	06 lipca 2016 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane. W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Epclusa, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w: II kwartale 2021 roku.

Źródło: ChPL Epclusa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Epclusa nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”
---	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r.ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>a) Obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</p> <p>b) Obecność przeciwciał anti-HCV;</p> <p>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 wyników badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), z której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;</p> <p>d) Potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii ombitaswirem, parytaprewirem, rytonawirem w skojarzeniu z dazabuwirem (i ewentualnie rybawiryną), a bo – 4HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii ombitaswirem, parytaprewirem, rytonawirem w skojarzeniu z rybawiryną, a bo – 1b HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii daklatadwirem w skojarzeniu z asunaprewirem, a bo – 1 HCV w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem z ledispawirem (i ewentualnie rybawiryną), albo – 2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, albo – 1 lub 4 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii grapoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną, a bo – 2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną). <p>2) Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1a, 1b, 1d.</p>
---	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym i dotyczy dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypami 2-6 HCV.

W warunkach polskiej praktyki klinicznej leczenie przewlekłego zakażenia WZW C determinują zapisy dwóch programów lekowych: B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy produkt leczniczy Epclusa w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma zostać włączony do istniejącego programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Zapisy projektu programu lekowego dołączonego do niniejszego wniosku są spójne z obecnie finansowanym w/w programem lekowym.

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu obejmują utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

[Halota 2015] [Szczekliak 2014]

Klasyfikacja

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

Tabela 5. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęсовą	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 kęсовą	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęсовą	martwica przeszłowa	marskość

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

Tabela 6. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrody	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrody	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

Etiologia i patogenez

Czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW typu C:

1. Zakażenie związane z przetoczeniem krwi
2. Duża ilość przetoczonej krwi
3. Bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV
4. Wielofazowy przebieg aktywności ALT
5. Płeć męska
6. Starszy wiek (>40 lat w chwili zakażenia)
7. Immunosupresja

Nie stwierdzono związku pomiędzy genotypem HCV a nasileniem zmian chorobowych w wątrobie. HCV jest wirusem onkogennym, ale patogenez rozwoju raka wątrobowokomórkowego u pacjentów przewlekle zakażonych HCV nie jest dokładnie poznana. Ma prawdopodobnie związek z procesem zapalnym, martwicą i regeneracją hepatocytów.

Przewlekłe zakażenie HCV poprzez różne mechanizmy, w tym immunologiczne, może powodować liczne objawy pozawątrobowe ze strony skóry, nerek, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego oraz gruczołów dokrewnych.

[Szczekliak 2017]

Epidemiologia

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

[Halota 2015]

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

[Halota 2015]

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

[Panasiuk 2013]

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współwystępowanie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70%. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia.

[Inglot 2007]

Leczenie i cele leczenia

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

[Szczeklik 2017] [Halota 2015]

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

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

[Halota 2015]

Postępowania ogólne 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.

[Szczeklik 2014]

W praktyce klinicznej przewiduje się następujące schematy terapii:

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

Tabela 7. Podział leków stosowanych w leczeniu WZW-C

Grupy leków	Klasy	Leki
DAA	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir 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 łożyskową	PegIFN α 2a PegIFN α 2b
Inne	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą łożyskową	Rybawiryna

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

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

[Halota 2015]

Kryterium skuteczności leczenia jest nieobecność RNA HCV w surowicy po 12 i 24 tyg. od zakończenia leczenia (oceniana czułym testem z progiem wykrywalności <15IU/ml). Ostatnio za pewniejsze uważa się badanie SVR po 24 tyg. również dla leków z grupy DAA.

[Szczeklik 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 przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu oraz włókienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR (ang. sustained virological response; trwała odpowiedź wirusologiczna) ma wpływ zdolność organizmu pacjenta do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV SVR zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirēmii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. relapse) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. no response).

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Pismem z dnia 30.11.2017 r. znak DGL.03687.2017.2017.68704.PD Agencja otrzymała od NFZ dane dotyczące m.in. liczby pacjentów, u których rozpoznano przewlekłe WZW C w latach 2012-2017 oraz liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż. oraz < 18 lat, u których rozpoznano B18.2 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (główne lub współistniejące)

Rok realizacji	I. pacjentów < 18 r.ż.	I. pacjentów ≥ 18 r.ż.
2012	683	37 138
2013	525	37 324
2014	543	38 016
2015	466	39 171
2016	514	40 885
2017*	409	36 901

* dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż., leczonych w ramach programu lekowego załącznik B.71 oraz B.2

Rok realizacji	I. pacjentów
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”	
2012**	3 842
2013	5 134
2014	5 092
2015	4 361
2016	1 828
2017*	150
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”	
2015***	2 641
2016	9 872
2017*	11 263

** dane za rok 2012 obejmują miesiące VII-XII; *** dane za rok 2015 obejmują miesiące X-XII; * dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX

Poniższa tabela przedstawia dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego wskazania przekazane przez ekspertów.

Tabela 10. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów

GT 2-6 HCV	Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Lek. med. Anetta Bartczak Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Obecna l. chorych w Polsce	28 500	~ 10 000	ok 4500
L. nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	641	~ 1000	Ponad 4 tys. bez podziału na genotypy
Odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana	50%	10%	90%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases) <https://www.aasld.org/> ;
- EASL (The European Association for the Study of the Liver) <http://www.easl.eu/> ;
- PTH (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne) <http://www.pasl.pl/> ;
- DVA (Department of Veterans' Affairs) <http://clik.dva.gov.au/> ;
- WHO (World Health Organization) <http://www.who.int/en/> ;
- GESA (Gastroenterological Society of Australia) <http://www.gesa.org.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.12.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

W terapii pacjentów zakażonych **GT2 HCV** zalecane są następujące schematy terapeutyczne:SOF/VEL+RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016),SOF+RBV (PGE HCV 2017, GESA 2017, WHO 2016),

GLE/PIB (AASLD / IDSA 2017, DVA 2017),

SOF+DCV±RBV (EASL 2016),

SOF/VEL+VOX (DVA 2017).

Chorzy zainfekowani **GT3 HCV**, zgodnie z zaleceniami, mogą być leczeni jedną z sześciu rekomendowanych opcji terapeutycznych, tj.:

SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016),

SOF+DCV±RBV (AASLD / IDSA 2017, GESA 2017, EASL 2016, WHO 2016),

SOF+PegIFN+RBV (PGE HCV 2017, GESA 2017),

SOF+RBV (GESA 2017, WHO 2016),

GLE/PIB (AASLD / IDSA 2017, DVA 2017),

SOF/VEL+VOX (AASLD / IDSA 2017, DVA 2017).

Ponadto wytyczne amerykańskie AASLD / IDSA 2017 w populacji chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo, zakażonych GT3 HCV zalecają terapię GZR/EBR±RBV.

Pacjenci zainfekowani **GT4 HCV**, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, mogą być leczeni jedną z ośmiu opcji terapeutycznych:

SOF/LDV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016, WHO 2016),

GZR/EBR±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, GESA 2017, EASL 2016),

SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, DVA 2017, EASL 2016),

OBV/PTV/r+RBV (PGE HCV 2017, EASL 2016),

SOF+DCV±RBV (EASL 2016, WHO 2016),

GLE/PIB (AASLD / IDSA 2017, DVA 2017)

SOF/VEL+VOX (AASLD / IDSA 2017, DVA 2017).

SOF+PegIFN+RBV (GESA 2017),

U chorych z **GT5 lub 6 HCV** zalecanymi przez większość wytycznych schematami terapeutycznymi są:

SOF/LDV±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016, WHO 2016) oraz

SOF/VEL±RBV (PGE HCV 2017, AASLD / IDSA 2017, EASL 2016).

Zestawienie schematów terapeutycznych rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa / organizacje zajmujące się tematyką HCV wraz z technologiami alternatywnymi przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Schematy terapeutyczne zalecane przez PGE HCV

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
GT2 HCV		
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	24 tyg.	Do rozważenia u pacjentów po przeszczepie wątroby, z wysokim początkowym mianem RNA HCV lub po niepowodzeniu uprzedniej terapii zawierającej IFN
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Do rozważenia w przypadku pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii SOF+RBV
GT3 HCV		
SOF/VEL±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości wątroby

	12 tyg. (+RBV)	U pacjentów z marskością wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany w szczególności u pacjentów bez marskości wątroby
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania IFN
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SOF+PegIFN+RBV
GT4 HCV		
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po przeszczepie wątroby
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	16 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii IFN+RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
GT5/6 HCV		
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV) lub 24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna u pacjentów nietolerujących IFN

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 12. Zalecane przez PGE HCV schematy terapeutyczne u pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV

GT HCV	Uprzednie leczenie	Zalecane terapie
2	PegIFN+RBV	SOF+RBV
	SOF+RBV	VEL/SOF
3	PegIFN+RBV	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV
	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	VEL/SOF
	SOF+DCV+RBV	<u>Brak marskości</u> (F0–3) oczekiwanie na bardziej efektywne terapie <u>Marskość</u> (F4): VEL/SOF

GT HCV	Upřednie leczenie	Zalecane terapie
4	PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF
	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF	<u>Brak marskości (F0–3)</u> oczekiwanie na bardziej efektywne terapie <u>Marskość (F4):</u> SOF+GZR/EBR+RBV SOF+OBV/PTV/r+DSV±RBV SOF+SIM+DCV+RBV
5/6	PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	VEL/SOF

Tabela 13. Schematy terapeutyczne zalecane przez AASLD / IDSA

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Wyrównana marskość wątroby
GT2 HCV			
GLE/PIB	8 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC / z CC lub (I, B dla populacji z CC) Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub (I, B dla populacji z CC) Pacjenci leczeni SOF+RBV z lub bez CC (IIb, B)	
SOF/VEL	12 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC / z CC lub leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub Pacjenci leczeni SOF+RBV z lub bez CC (I, B)	
DCV+SOF	12 tyg./ 16-24 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC / z CC lub leczeni IFN/RBV bez CC / z CC	
GT3 HCV			
GLE/PIB	8 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC / z CC	
SOF/VEL	12 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC / z CC lub Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub	
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (IIb, B)
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	Pacjenci leczeni DAA (włącznie z inh bitorami NS5A) z lub bez CC Dla pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie inhibitorami NSA5 i z CC rekomendowane dodanie RBV (IIa, C)	
EBR/GZR+SOF	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (I, B)
DCV+SOF	12 tyg./ 16-24 tyg.	Pacjenci upřednie nieleczeni bez CC (I, A) lub Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / (I, A)	x
DCV+SOF±RBV	24 tyg.	x	Pacjenci upřednie nieleczeni z CC
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC i z Y93H	Pacjenci upřednie nieleczeni z CC i z Y93H
GLE/PIB	16 tyg.	Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC	
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (I, B)
GLE/PIB	16 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC
GT4 HCV			

OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (IIa, B)	Pacjenci uprzednio nieleczeni (IIa, B)
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV (IIa, B)
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A/ I, B)	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, B/ IIa, B)
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni DAA (I, A)	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV, u których wystąpił nawrót choroby (IIa, B)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV z niepowodzeniem w trakcie terapii (IIa, B)	
GT5/6 HCV			
SOF/LDV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni (IIa, B)	
		Pacjenci leczeni IFN/RBV (IIa, B)	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni (I, B)	
		Pacjenci leczeni IFN/RBV (IIa, B)	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci leczeni DAA (IIa, B)	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A/ IIa, B)	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni (I, A)
		x	Pacjenci leczeni IFN/RBV (I, B)

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

I – dowody i / lub ogólne porozumienie wskazują, że procedura/leczenie jest korzystne, użyteczne i skuteczne; II - sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności i skuteczności diagnostycznej oceny, procedury lub leczenia; IIa - waga dowodów i / lub opinii przemawia za użytecznością i skutecznością; IIb - przydatność i skuteczność są mniej udowodnione na podstawie dowodów i / lub opinii; III - istnieje dowód i / lub ogólna zgoda, że diagnostyczna ocena, procedura lub leczenie nie są użyteczne i skuteczne lub w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz lub ich odpowiedników; B - dane pochodzą z pojedynczej randomizowanej próby, badań nierandomizowanych lub równoważnych; C - konsensus ekspertów, opisy przypadków lub standard opieki

Tabela 14. Schematy terapeutyczne zalecane przez DVA 2017

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
GT3 HCV			

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
		Pacjenci uprzednio leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci nieleczeni	x
	12 tyg.	x	Pacjenci nieleczeni
	16 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN±RBV lub SOF+RBV± PegIFN	
GT4 HCV			
SOF/LDV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
GZR/EBR	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 15. Schematy terapeutyczne zalecane przez wytyczne GESA 2017

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z nawrotem)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z niepowodzeniem w trakcie terapii)	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT5/6 HCV			
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 16. Schematy terapeutyczne zalecane przez EASL

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	
	12 tyg. (+RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	x
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z przeciwwskazaniami lub nietolerujący RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV ≤800 000 IU/mL	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV >800 000 IU/mL	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
SIM+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
GT5/6 HCV			
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	

	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 17. Schematy terapeutyczne zalecane przez WHO

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	16 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SIM+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	x

	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT5/6 HCV			
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz Stowarzyszenia „Prometeusze”. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych wraz ze stanowiskiem

Ekspert	Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Lek. med. Anetta Bartczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Technologie opcjonalne	„dane zawarte w cytowaniu <i>Epiter Clin Exp Hepatol</i> 4/2016”	-	<ul style="list-style-type: none"> • „SOF+RBV; • SOF+RBV+INF; • OBV/PTVr+RBV; • GZR/EBR±RBV; • INF+RBV”

Ekspert	Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Lek. med. Anetta Bartczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Argumenty „za” technologią wnioskowaną	„szczególnie u chorych zakażonych genotypem 3, z uwagi na możliwość skrócenia terapii do 12 tygodni (inne terapie trwają 24 tygodnie) i zastosowanie terapii bez IFN u chorych z przeciwwskazaniami medycznymi do przyjmowania IFN”	„możliwość wyboru terapii przez lekarza prowadzącego, szczególnie zakażonych genotypem 3 w przypadku niepowodzenia terapeutycznego”	<ul style="list-style-type: none"> • „SOF/VEL ±RBV jest rekomendowany przez PGE 2017 jako optymalna opcja terapeutyczna dla pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV, stanowiącym drugą co do wielkości populację pacjentów zakażonych HCV w Polsce. Wyniki leczenia zakażonych tym genotypem są bardzo dobre. Potwierdzają je badania w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie TARGET SVR12=98%, badanie Kaiser Permanente SVR12=99%, Gecco SVR12=99%. • Dotychczasowe opcje terapeutyczne chorych z genotypem 4 (...) nie zabezpieczają w pełni pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Taką możliwość (...) może zapewnić zastosowanie SOF/VEL±RBV (badanie Astra4). • Wspomniana terapia z użyciem SOF+PegIFNα+RBV (...) niesie za sobą ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem IFN (...) • Podsumowując stwierdza, że dotychczasowe terapie dostępne dla chorych z GT 2,3,5,6 są suboptymalne. Zastosowanie SOF/VEL ±RBV pozwoliłoby istotnie zwiększyć szanse na wyleczenie tych pacjentów; ponadto terapia ta, poza wysoką skutecznością, charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i małą liczbą interakcji z innymi lekami”
Argumenty „przeciw” technologii wnioskowanej	-	„powiela stosowane już schematy, szczególnie zakażonych genotypem 3, w przypadku niepowodzenia terapeutycznego”	„Nie znam argumentów (...)”

Tabela 19. Stanowisko Stowarzyszenia „Prometeusze”

Organizacja pacjencka	Jan Chojnacki Prezes Stowarzyszenia „Prometeusze”
Problemy związane z aktualnym leczeniem	„Długość oczekiwania na leczenie, brak dostępnych najnowszych leków i technologii, szczególnie w przypadku niektórych genotypów (tych rzadszych w Polsce)”
Co mogłoby poprawić sytuację?	„Zwiększenie środków na leki i leczenie hepatitis C. Zwiększenie gamy dostępnych leków i dostosowanie leczenia do standardów światowych (AASLD i EASL). Zmniejszenie kolejek oczekiwania na leczenie, a także kolejek na wizytę u lekarza specjalisty.”
Oczekiwania dotyczące wnioskowanej technologii	„Dostępność do leczenia lekiem najskuteczniejszym. Możliwość leczenia na odpowiednim poziomie wiedzy medycznej, naukowej. Możliwość leczenia genotypów 2,3,4,5,6 HCV, gdzie obecnie brakuje dobrych rozwiązań i często stosowane są nadal przestarzałe terapie np. interferonowe”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są schematy dostępne w ramach programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

W ramach programu B.2 finansowane są: symeprewir w skojarzeniu z PegIFN α oraz rybawiryną, PegIFN α -2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, PegIFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną lub w monoterapii, rekombinowane IFN α w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Natomiast w ramach programu B.71, w zależności od genotypu HCV finansowane są następujące schematy:

- **GT 2, 3, 5, 6 HCV:**
 - SOF+RBV;
 - SOF + PegIFN α + RBV;
- **GT 4 HCV:**
 - SOF+RBV;
 - SOF + PegIFN α + RBV;
 - GZR + EBR \pm RBV;
 - OBV/PTV/r + RBV.

W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze obecnie finansowane w programie B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Tabela 20. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	PO
<i>B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”</i>							
Daklatasvirum							
Daklinza, tabl. powł., 60 mg	28 tabl. powł.	5909991184971	45288,72	47553,16	47553,16	0,00	bezpłatny
Dasabuvirum							
Exviera, tabl. powł., 250 mg	56 tabl.	8054083006499	4672,10	4905,71	4905,71	0,00	bezpłatny
Elbasvirum + Grazoprevirum							
Zepatier, tabl. powł., 50+100 mg	28 szt.	5901549325102	45800,81	48090,85	48090,85	0,00	bezpłatny
Ledipasvirum + Sofosbuvirum							
Harvoni, tabl. powł., 90+400 mg	28 szt.	5391507141217	70200,00	73710,00	73710,00	0,00	bezpłatny
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum							
Viekirax, tabl. powł., 12,5+75+50 mg	56 tabl.	8054083006888	53729,17	56415,63	56415,63	0,00	bezpłatny
Sofosbuvirum							
Sovaldi, tabl. powł., 400 mg	28 szt.	5391507140975	62640,00	65772,00	65772,00	0,00	bezpłatny
<i>B. 2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”</i>							
Peginterferonum alfa-2b							
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz. +1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	297,00	311,85	311,85	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516	594,00	623,70	623,70	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219	712,80	748,44	748,44	0,00	bezpłatny

PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417	891,00	935,55	935,55	0,00	bezpłatny
Peginterferonum alfa-2a							
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	5902768001013	348,32	365,74	365,74	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	664,99	698,24	698,24	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	810	850,5	850,5	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984718	664,99	698,24	698,24	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984817	810	850,5	850,5	0,00	bezpłatny
Interferonum alfa-2a							
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465118	44,6	46,83	46,83	0,00	bezpłatny
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465316	89,21	93,67	93,67	0,00	bezpłatny
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465415	133,81	140,5	140,5	0,00	bezpłatny
Interferonum alfa-2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,1	317,21	317,21	0,00	bezpłatny
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,49	528,66	528,66	0,00	bezpłatny
Ribavirinum							
Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1728,00	1814,40	1814,40	0,00	bezpłatny
Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	5909990999828	1577,26	1656,12	1656,12	0,00	bezpłatny
Symeprevirum							
Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	9838,80	10330,74	10330,74	0,00	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator			Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Genotyp HCV</th> <th>Schemat leczenia</th> <th>Czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>SOF + RBV</td> <td>12 lub 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>SOF + RBV</td> <td>24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF + PegIFNα + RBV</td> <td>12 lub 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">4</td> <td>SOF + RBV</td> <td>24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF + PegIFNα + RBV</td> <td>12 lub 24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>OBV/PTV/r + RBV</td> <td>12 tyg.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">5 i 6</td> <td>SOF + RBV</td> <td>24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF + PegIFNα + RBV</td> <td>12 lub 24 tyg.</td> </tr> </tbody> </table>			Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia	2	SOF + RBV	12 lub 24 tyg.	3	SOF + RBV	24 tyg.	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.	4	SOF + RBV	24 tyg.	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.	5 i 6	SOF + RBV	24 tyg.	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.	<p>„Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT2–6 HCV są terapie oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), przy czym rekomendacje dotyczące dostępności poszczególnych technologii i sposobów jej podawania są różne w zależności od genotypu wirusa (...)</p> <p>U chorych z GT2 HCV zalecaną przez większość wytycznych terapią jest dwulekowy schemat SOF i RBV, którego rekomendowany czas trwania wynosi 12 tygodni. Schemat ten jest też obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.71. Zatem w tej subpopulacji będzie stanowił najodpowiedniejszy komparator dla VEL/SOF.</p> <p>W populacji zakażonej GT3 HCV większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie terapii SOF+DCV lub SOF+PegIFNα+RBV. W części dokumentów wskazywana jest ponadto 24-tygodniowa terapia z zastosowaniem SOF i RBV. Obecnie w Polsce u chorych GT3 HCV, spośród wymienionych, finansowane są jedynie schematy terapeutyczne SOF+RBV oraz SOF+PegIFNα+RBV, (...) Zatem uwzględniając uwarunkowania refundacyjne w Polsce w ramach analizy klinicznej komparatorami dla VEL/SOF u chorych zakażonych GT3 HCV będzie 24-tygodniowa terapia SOF+RBV oraz schemat zawierający dodatkowo PegIFNα.</p> <p>W populacji zakażonej GT4 HCV jako terapie z wyboru wytyczne najczęściej wskazują schematy SOF/LDV oraz OBV/PTV/r+RBV (...) Obecnie w Polsce u pacjentów z GT4 HCV, spośród wymienionych, najpowszechniej stosowany jest schemat zawierający OBV/PTV/r+RBV, który zostanie uwzględniony jako komparator dla VEL/SOF w analizach HTA, gdyż odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto w tej subpopulacji chorych ugruntowaną pozycję w praktyce refundacyjnej w Polsce posiadają również schematy oparte na SOF w połączeniu RBV oraz PegIFNα i RBV, dlatego również one zostaną uwzględnione jako technologie alternatywne w ramach analizy klinicznej.</p> <p>Pacjenci zakażeni GT5/6 HCV stanowią niewielką i stosunkowo słabo przebadaną grupę chorych, a większość wytycznych w tej grupie chorych zaleca stosowanie schematu SOF/LDV, który nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w tym wskazaniu (...) W Polsce terapie SOF+PegIFNα+RBV oraz SOF+RBV są refundowane ze środków publicznych, przez co zostaną uwzględnione w porównaniu z VEL/SOF w ramach analizy klinicznej.”</p>	<p>Technologie alternatywne wybrane przez wnioskodawcę są zgodne z wytycznymi klinicznymi. Zostały one także wskazane przez eksperta. Wskazane terapie są również finansowane w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”, do którego wnioskowana interwencja zostanie włączona w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zastrzeżenia Analityków budzi jedynie nieuwzględnienie preparatu Zepatier (grazoprewir/elbaswir) (patrz komentarz poniżej tabeli).</p>
Genotyp HCV	Schemat leczenia	Czas trwania leczenia																									
2	SOF + RBV	12 lub 24 tyg.																									
3	SOF + RBV	24 tyg.																									
	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.																									
4	SOF + RBV	24 tyg.																									
	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.																									
	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.																									
5 i 6	SOF + RBV	24 tyg.																									
	SOF + PegIFNα + RBV	12 lub 24 tyg.																									

Komentarz Agencji:

Zepatier (elbaswir/grazoprewir) to produkt finansowany w GT 4 HCV w ramach w/w programu lekowego. Ponadto jest on zalecany zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (AASLD/IDSA 2017, EASL 2016, PGE HCV 2017, DVA 2017, GSA 2017). Agencja nie zgadza się z argumentacją, iż Zepatier jest rzadziej stosowany i z tego względu nie będzie uwzględniony jako komparator w niniejszej analizie. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leków grazoprewir/elbaswir (258 op.) w okresie styczeń-lipiec 2017 (komunikatu DGL z dn. 20.10.2017) obserwuje się tendencję wzrostową i takiej można się spodziewać biorąc pod uwagę, iż lek finansowany jest od maja 2017 r.

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 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni GT 2-6 HCV.	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których populację stanowili: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci z niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom, o pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV, o narkomani, w tym pacjenci będący na opioidowej terapii zastępczej, o bezdomni, o wyłącznie pacjenci z HCC, o pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej 	Brak uwag.
Interwencja	<p>SOF w dawce 400 mg stosowany w skojarzeniu z VEL w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę, w schemacie zgodnym z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby: <ul style="list-style-type: none"> o Terapia 12-tgodniowa VEL/SOF (VS12), u pacjentów z GT3 z wyrównaną marskością możliwe połączenie z RBV (VSR12), • Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby: <ul style="list-style-type: none"> o Terapia 12-tygodniowa VEL/SOF+RBV (VSR12). <p>Za spełniające kryteria uznano badania, w których VEL i SOF były stosowane zarówno w postaci jednej tabletki, jak i prace, w których obie substancje podawane były w postaci osobnych tabletek (badania II fazy) w zarejestrowanych dawkach.</p>	Badania, w których stosowano wyłącznie niezarejestrowane schematy leczenia	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> o RBV u chorych z zakażeniem GT2–6 HCV, o PegIFNα i RBV u chorych z zakażeniem GT3–6 HCV i wyrównaną funkcją wątroby, • OBV/PTV/r w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki raz na dobę) w połączeniu z RBV u chorych z zakażeniem GT4 HCV i wyrównaną funkcją wątroby. 	-	Jedynie zastrzeżenia budzi nieuwzględnienie elbaswir/grazoprewir jako technologii opcjonalnej w populacji zakażonych GT 4 HCV (patrz. rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna VEL/SOF: <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24), 	-	Wybrany punkt końcowy SVR jest surogatem klinicznie istotnych punktów końcowych ale jest rekomendowany przez EMA

	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), - niepowodzenie terapii w trakcie leczenia, - nawrót choroby, o jakość życia; • Skuteczność kliniczna VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie): <p>o trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12);</p> <p>o Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF: o działania niepożądane ogółem, o ciężkie działania niepożądane ogółem, o działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem, o działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, o działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia, o zgon o ocena wybranych parametrów laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie hemoglobiny <10 g/dl, - liczba limfocytów <500 / mm³, - liczba płytek krwi <50000 / mm³, - liczba neutrofilii <750 / mm³, - liczba leukocytów <1500 / mm³, - bilirubina całkowita >3,0 mg/dl, <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie): o działania niepożądane ogółem, o ciężkie działania niepożądane ogółem, <p>o działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, o wybrane działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia o zgon, o ocena parametrów laboratoryjnych: - stężenie hemoglobiny <10 g/dL. 		i FDA w ocenie skuteczności leczenia przewlekłego WZW C oraz został wskazany przez ekspertów.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo, • badania obserwacyjne oceniające efektywność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. <p>W pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. W przypadku ich braku do analizy włączano również badania o niższej wiarygodności, w tym również eksperymentalne badania jednoramienne.</p>	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (dotyczy wyłącznie badań dla komparatorów). <p>W przypadku dowodów naukowych dla VEL/SOF do analizy włączano również prace</p>	Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych (dotyczy badań dla komparatorów).	Brak uwag.

	opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.		
--	--	--	--

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library.

Ponadto, wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych, strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, CCO, NATAP), strony EMA i FDA, a także strone producenta (Gilead).

Jako datę wyszukiwania podano 24 marca 2017, a przeszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono 28 lipca 2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących problemu zdrowotnego i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.12.2017 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 10 badań eksperymentalnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF, z których 6 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, 2, 3 i 4 oraz POLARIS 2 i 3), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo do analizy włączono 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

W przypadku danych dotyczących skuteczności komparatorów, spośród odnalezionych opracowań 2 prace porównywały w sposób bezpośredni terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami: 12-tygodniowym schematem SOF+RBV (w przypadku GT2 HCV) oraz 24-tygodniowym SOF+RBV (w przypadku GT3 HCV). Dla pozostałych genotypów oraz innych schematów technologii opcjonalnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ich z ocenianą interwencją. Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono również badania o charakterze eksperymentalnym oceniające wybrane technologie alternatywne:

- SOF+PegIFN α +RBV w populacji pacjentów zakażonych GT3–6 HCV – 8 badań,
- SOF+RBV w populacji pacjentów zakażonych GT4–6 HCV – 5 badań,
- OBV/PTV/r+RBV w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV – 3 badania.

Ponadto, w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych, do analizy włączano również 3 prace o niższej wiarygodności metodologicznej, w tym badania obserwacyjne oceniające efektywność terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również prace opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa odnaleziono 9 przeglądów systematycznych (Berden 2016, Chahine 2016, Ferreira 2016, Gimeno-Ballaster 2016, Majumdar 2016, Selph 2016, Yang 2017, Falade-Nwulia 2017, Ferreira 2017, Majumdar 2016). Opis przeglądów wraz z wnioskami znajduje się w rozdz. 8 str. 92 AK wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na znaczną ilość badań dotyczących skuteczności technologii alternatywnych, w niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić wyłącznie badania dla technologii wnioskowanej VEL/SOF. Opis badań dla komparatorów znajduje się w rozdz. 3.2.2. oraz Aneksie A.2.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ASTRAL-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 2 - randomizacja (komputerowa), ze stratyfikacją (genotyp i występowanie marskości wątroby) - zaślepienie: podwójne - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: 12 tyg. okres interwencji/ 12 tyg. follow-up - interwencja Grupa A: VEL/SOF Grupa B: PLC VEL/SOF lub PLC przez 12 tygodni, układ równoległy, schemat 5:1. Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe (≥ 6 miesięcy) WZW C; 3. Genotyp: 1, 2, 4, 5 lub 6; 4. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL w chwili randomizacji; 5. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. Przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 624 Grupa B: 116</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR 12 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii niepowodzenie w trakcie terapii; nawrót choroby; AE
<p>ASTRAL-2</p> <p>ASTRAL-3</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 2 - randomizacja (IWRs); stratyfikacja (występowanie marskości wątroby i wcześniejsze leczenie WZW C) - zaślepienie: brak - typ hipotezy: non-inferiority - okres obserwacji: 12 tyg. okres interwencji/ 12 tyg. follow-up - interwencja ASTRAL-2 Grupa A: VEL/SOF przez 12 tyg. Grupa B: SOF+RBV przez 12 tyg. ASTRAL-3 Grupa A: VEL/SOF przez 12 tyg. Grupa B: SOF+RBV przez 24 tyg. Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów $< 75 \text{ kg}$ – 1000 mg dziennie; u pacjentów $\geq 75 \text{ kg}$ – 1200 mg dziennie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe (≥ 6 miesięcy) WZW C; 3. Genotyp: 2 w badaniu ASTRAL-2 lub genotyp 3 w badaniu ASTRAL-3 4. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL w chwili randomizacji; 5. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. Przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> ASTRAL-2 Grupa A: 134 Grupa B: 132 ASTRAL-3 Grupa A: 277 Grupa B: 275</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR 12 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA $< \text{LLOQ}$ w trakcie terapii niepowodzenie w trakcie terapii; nawrót choroby; AE
<p>ASTRAL-4</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 3 - randomizacja (IWRs); stratyfikacja ze względu na genotyp HCV - zaślepienie: brak - typ hipotezy: brak - okres obserwacji: 12 lub 24 tyg. okres interwencji/ 12 tyg. follow-up - interwencja Grupa A: VEL/SOF przez 12 tyg. Grupa B: VEL/SOF+RBV przez 12 tyg. Grupa C: VEL/SOF przez 24 tyg. Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów $< 75 \text{ kg}$ – 1000 mg dziennie; u pacjentów $\geq 75 \text{ kg}$ – 1200 mg dziennie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat; 2. Przewlekłe (≥ 6 miesięcy) WZW C; 3. Genotyp: 1, 2, 4, 5 lub 6; 4. HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL w chwili randomizacji; 5. Pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby mogą być włączeni, jeśli data przeszczepu jest planowana co najmniej 12 tyg. po pierwszym dniu badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 90 Grupa B: 87 Grupa C: 90</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR 12 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie wirusologiczne zmiana CTP i MELD w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tyg. od zakończenia leczenia AE
<p>ASTRAL-5</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥ 18 lat;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR 12

<p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- randomizacja: brak - zaślepienie: brak - typ hipotezy: brak - okres obserwacji: 12 okres interwencji/ do 24 tyg. follow-up - interwencja VEL/SOF Tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD.</p>	<p>2. Przewlekłe (≥6 miesięcy) WZW C genotyp 1-6 HCV oceniony podczas skriningu w centralnym laboratorium; 3. BMI ≥18 kg/m²; 4. HCV RNA ≥10⁴ IU/mL 5. Pacjenci wcześniej leczeni (PegIFN±RBV) lub nieleczeni; 6. Infekcja HIV-1; 7. Przyjmowanie stabilnej, określonej w protokole terapii antyretrowirusowej przez ≥8 tyg.; 8. Poziom HIV RNA <50 kopii/ml u pacjentów, którzy ukończyli ≥3 mies. terapii antyretrowirusowej; 9. Osoby w wieku reprodukcyjnym będące w związkach heteroseksualnych, jeśli wyrazili zgodę na stosowanie metod antykoncepcyjnych określonych w protokole badania; 10. Dobry ogólny stan zdrowia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 106</p>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia • SVR w trakcie leczenia • bezpieczeństwo
<p>POLARIS-2 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 1 - randomizacja: dla GT1–4, kod generowany komputerowo, metoda permutowanych bloków wielkości 4; schemat 1:1 ze stratyfikacją względem genotypu, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia. Dla GT5–6 brak randomizacji, pacjenci przypisani do ramienia SOF/VEL/VOX - zaślepienie: brak - typ hipotezy: non-inferiority - okres obserwacji: VEL/SOF 12 tyg. okres interwencji/ do 12 tyg. follow-up; SOF/VEL/VOX 8 tyg. okres interwencji/ do 12 tyg. follow-up - interwencja VEL/SOF przez 12 tyg., SOF/VEL/VOX przez 8 tyg. Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD. Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg, VEL w dawce 100 mg i VOX w dawce 100 mg QD.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe (≥6 miesięcy) WZW C genotyp 1-6 HCV 3. BMI ≥18 kg/m²; 4. HCV RNA ≥10⁴ IU/mL 5. Pacjenci wcześniej leczeni interferonami lub nieleczeni; 6. Dobry ogólny stan zdrowia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 440</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR 12; • Przerwanie leczenia ze względu na AEs <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4 • SVR24 • HCV RNA<LLOQ podczas leczenia • Zmiana HCV RNA • Niepowodzenie wirusologiczne • Profil bezpieczeństwa
<p>POLARIS-3 <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe - liczby ramion: 1 - randomizacja: kod generowany komputerowo, metoda permutowanych bloków wielkości 4, 1:1 ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia - zaślepienie: brak - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: VEL/SOF 12 tyg. okres interwencji/ do 12 tyg. follow-up; SOF/VEL/VOX 8 tyg. okres interwencji/ do 12 tyg. follow-up - interwencja</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: ≥18 lat; 2. Przewlekłe (≥6 miesięcy) WZW C genotyp 3 HCV 3. HCV RNA ≥10⁴ IU/mL 4. Pacjenci wcześniej leczeni interferonami lub nieleczeni; 5. Dobry ogólny stan zdrowia. 6. Wyrównana marskość wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5-6, fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75+APRI >2.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 109</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR 12; • Przerwanie leczenia ze względu na AEs <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4 • SVR24 • HCV RNA<LLOQ podczas leczenia • Zmiana HCV RNA • Niepowodzenie wirusologiczne • Profil bezpieczeństwa

	VEL/SOF przez 12 tyg., SOF/VEL/VOX przez 8 tyg. Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD. Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg, VEL w dawce 100 mg i VOX w dawce 100 mg QD.		
--	--	--	--

W pracy **Asselah 2016** opisano wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby uwzględniające pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu ASTRAL-1 i byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo. Wszyscy chorzy, którzy zakończyli uczestnictwo w badaniu ASTRAL-1, po wyrażeniu zgody, otrzymali 12-tygodniową terapię VEL/SOF. W badaniu uczestniczyło 111 pacjentów, z których 17% miało wyrównaną marskość wątroby, a 28% było wcześniej leczonych przeciw HCV terapią zawierającą PegIFN. Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu u 63 stwierdzono zakażenie GT1 HCV, u 20 – GT2 HCV, u 19 – GT4 HCV, a u 9 – GT6 HCV. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Everson 2015 to randomizowane badanie otwartej próby (fazy II), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających SOF i VEL. Łącznie w badaniu analizowano 14 grup różniących się: dawką VEL (25 mg lub 100 mg), czasem trwania terapii (8 lub 12 tygodni), skojarzeniem z RBV oraz genotypem HCV. W niniejszej analizie uwzględniono tylko 2 ramiona spełniające kryteria włączenia, w których stosowano terapię zarejestrowanym schematem: SOF+VEL (100 mg) przez 12 tygodni analizowanym w populacji z GT3 i GT2, 4–6 HCV. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, ponadto przeprowadzono stratyfikację ze względu na genotyp HCV. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Nie przeprowadzono analizy statystycznej porównującej poszczególne ramiona między sobą. W badaniu uczestniczyło łącznie 377 pacjentów, w tym 27 w grupie SOF+VEL (GT3 HCV) i 22 w grupie SOF+VEL (GT2, 4–6 HCV). W badaniu uczestniczyli wyłącznie pacjenci wcześniej nieleczeni przeciw HCV, bez marskości wątroby. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Pianko 2015 to randomizowane badanie otwartej próby (fazy II), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających SOF i VEL w różnych grupach pacjentów. Pacjenci, w zależności od wyjściowej charakterystyki, zostali przydzieleni do 3 kohort: 1) z zakażeniem GT3 HCV bez marskości wątroby, 2) z GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby, 3) z zakażeniem GT1 HCV. W obrębie każdej kohorty pacjenci byli w sposób losowy przypisywani do jednej z 4 grup. Łącznie w badaniu analizowano 12 grup różniących się: dawką VEL (25 mg lub 100 mg), skojarzeniem z RBV, genotypem HCV i obecnością marskości wątroby. W niniejszej analizie uwzględniono tylko 3 ramiona spełniające kryteria włączenia, w których stosowano 12-tygodniową terapię zarejestrowanym schematem w populacji z GT3 HCV: SOF+VEL (100 mg) u pacjentów bez marskości wątroby, SOF+VEL (100 mg) u pacjentów z wyrównaną marskością oraz SOF+VEL (100 mg) +RBV również u pacjentów ze skompensowaną marskością. W badaniu kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metod interaktywnych, ponadto przeprowadzono stratyfikację ze względu na kohortę. Ukrycie kodu alokacji było zachowane. Nie przeprowadzono analizy statystycznej porównującej poszczególne ramiona między sobą. W badaniu uczestniczyło łącznie 321 pacjentów, w tym 27 w grupie SOF+VEL bez marskości, 26 w grupie SOF+VEL ze skompensowaną marskością oraz 26 w grupie SOF+VEL+RBV ze skompensowaną marskością. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni przeciw HCV.

Vermehren 2017 – obserwacyjne, kohortowe badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zaprojektowane w celu oceny skuteczności schematów DAA (VEL/SOF i DCV/SOF) dostosowanych indywidualnie w zależności od występowania oporności NS5A i obecności marskości u chorych zakażonych GT3 HCV. Do badania zakwalifikowano łącznie 167 pacjentów, z których 72 stosowało terapie oparte na VEL/SOF, a 95 leczonych było schematami zawierającymi DCV/SOF. W przypadku terapii VEL/SOF, u pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby oraz bez wyjściowej oporności, stosowano schemat VS12, natomiast u pozostałych – tj. z opornością NS5A i/lub marskością wątroby – schemat VSR12. W ramach badania oceniano prawdopodobieństwo uzyskania SVR12. Wśród pacjentów stosujących leczenie oparte na VEL/SOF, 27% miało udokumentowaną marskość wątroby, w tym u 6% zdiagnozowano niewyrównaną marskość, 22% chorych otrzymywało wcześniejsze leczenie oparte na PegIFN (22%). Wiarygodność badania została oceniona na 3 punkty w skali NICE.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie A2 AKL wnioskodawcy (str.111). Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Aneksie A2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 24. Definicja punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
Trwała odpowiedź wirusologiczna, SVR12 (ang. sustained virological response)	Brak wykrywalnej wirerii po 12 tygodniach od zakończenia terapii, przy czym w badaniach III fazy próg detekcji HCV RNA wynosił <15 IU/ml (ASTRAL -1, -2, -3, -4, -5, POLARIS -2, -3), zaś w badaniach II fazy <25 IU/ml (Everson 2015, Pianko 2015)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego wnioskodawcy dla badań RCT dotyczących wnioskowanej technologii. W badaniu ASTRAL-1 domenę „zaślepienie oceny wyników” oceniono na „niejasne” ze względu na brak informacji na ten temat. Natomiast dla pozostałych badań w domenie dotyczącej bezpieczeństwa ryzyko błędu oszacowano na wysokie, ponieważ były to badania typu otwarta próba.

Ocenę ryzyka badań dla komparatorów przedstawia Aneks A3 w AKL wnioskodawcy.

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla VEL/SOF na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników			
ASTRAL-1	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
ASTRAL-2	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ASTRAL-3	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ASTRAL-4	N	N	N	N	W	W	N	N	N
ASTRAL-5	N	N	N	N	W	W	N	N	N
POLARIS-2	N	N	N	N	W	W	N	N	N
POLARIS-3	N	N	N	N	W	W	N	N	N
Pianko 2015	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ
Everson 2015	N	N	N	N	W	W	N	N	NJ

N-niskie, **W**-wysokie, **NJ**-niejasne

Badania jednoramienne ATRAL-5 (Wyles 2016) oraz Asselah 2016 oceniono w skali NICE na 7 z 8 możliwych punktów, natomiast Vermehren 2017 na 3/8.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Niska reprezentatywność pacjentów z WZW C zakażonych genotypami 5 i 6 HCV we włączonych do przeglądu badaniach dla komparatorów, a także duża rozbieżność w tym aspekcie między badaniami dotyczącymi ocenianej interwencji i komparatorów, ogranicza wnioskowanie odnośnie skuteczności interwencji w tej populacji chorych;
- W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia stosowanych interwencji (oprócz badania ASTRAL-1), a także nie zastosowano formalnego zaślepienia oceny poszczególnych punktów końcowych, co w przypadku niektórych punktów końcowych mogło wpływać na wiarygodność wyników.
- Jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE, ale podano jedynie wynik tej oceny bez wyjaśnienia, w których domenach nie przyznano punktów i z jakiej przyczyny;
- Badania dotyczące ocenianej interwencji finansowane były przez podmiot odpowiedzialny;
- Zgodnie z uwagami NICE, niektóre dane dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji oraz komparatorów pochodzą z wybranych ramion badań kontrolowanych, w związku z tym wybrane ramię

interwencji obarczone jest ryzykiem zaistnienia błędu systematycznego przypisanego badaniu, z którego to ramię pochodzi;

- Publikacje do badań POLARIS-2 (Jacobson 2016), POLARIS-3 (Foster 2016) oraz Asselah 2016 nie były dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych, a jedynie w postaci doniesień konferencyjnych;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 92 AKL wnioskodawcy):

1. *„Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, iż uzyskanie SVR12 świadczy o eradykacji wirusa z organizmu osoby zakażonej, związane jest z poprawą jakości życia pacjentów, a w dłuższej perspektywie prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych powikłań wątrobowych, w tym niewyrównanej marskości, raka wątrobowokomórkowego i zgonu.”*
2. *„Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności VEL/SOF z wszystkimi technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych GT4–6 HCV, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wnioskuje o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem niektórych opcji przeprowadzone zostało na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. Przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania w rozpatrywanym problemie zdrowotnym ma swoje uzasadnienie z uwagi na obiektywny charakter ocenianego efektu klinicznego (SVR12) oraz brak efektu placebo.”*
3. *„Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.”*
4. *„W populacji pacjentów z rzadko występującymi genotypami wirusa (GT 5 i 6) dane dla komparatorów odnośnie do skuteczności były znacznie ograniczone, co niekiedy uniemożliwiało przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego w tej subpopulacji chorych.”*
5. *„Z uwagi na ograniczoną dowodów naukowych dla komparatorów w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpieczeństwa analizowanych terapii w tej podgrupie chorych.”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie uwzględniono produktu leczniczego Zepatier jako technologii opcjonalnej w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV, co opisano szerzej w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę;
- Przedstawiono jedynie dwa badania randomizowane porównujące terapię VEL/SOF z aktualnie refundowanymi komparatorami w subpopulacji GT2 i 3 HCV (badanie ASTRAL-2 i ASTRAL-3). Brak jest aktualnie publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię w pozostałych subpopulacjach, a także brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W ramach tabelarycznego zestawienia wyników wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie różnicy jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym przedstawione wyniki cechują się niską wiarygodnością;
- Dane dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przedstawiono łącznie dla wszystkich analizowanych genotypów, a niektóre z nich uwzględniały wyniki populacji zakażonej GT 1 HCV, więc obejmowały populację szerszą od docelowej.;

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania *head-to-head* bezpośrednio porównujące technologię wnioskowaną z komparatorem odnaleziono wyłącznie dla populacji pacjentów zakażonych genotypem 2 i 3 HCV (odpowiednio ASTRAL-2 i ASTRAL-3). W związku z tym, dla pozostałej subpopulacji pacjentów, tj. zakażonych genotypami 4-6 HCV wyniki przedstawiono w ramach porównania pośredniego (zestawienie wartości bezwzględnych).

Pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby

❖ Populacja zakażonych GT2 HCV

➤ VEL/SOF vs PLC

W populacji pacjentów z GT2 HCV terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych.

Tabela 26. Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS12	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	104/104 (100)	0/21 (0)	43,79 [2,83; 678,29]	1 [1; 2]

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ VEL/SOF vs SR

W populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV terapia VS12 w znamiennej statystycznie sposób zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu z leczeniem skojarzonym z wykorzystaniem SR12.

Tabela 27. Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z SR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		VS12	SR12			
ASTRAL-2	TN/TE; CC(+/-)	133/134 (99)	124/132 (94)	1,06 [1,01; 1,11]	19 [11; 101]	0,02

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT2 HCV, leczonych VS12, w poszczególnych badaniach wynosiło od 99% do 100%. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w badanej populacji wynosiło blisko 100%.

W żadnej z prac nie odnotowano przypadku niepowodzenia w trakcie leczenia ani nawrotu choroby po zakończonej terapii.

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT2 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	104/104 (100)	331/332 (99,7)
		CC (+)	10/10 (100)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
ASTRAL-2	III	CC (-)	93/93 (100)	
		TN	79/79 (100)	
		TE	25/25 (100)	
		TN/TE; CC(+/-)	133/134 (99)	
		CC (+)	19/19 (100)	
		CC (-)	114/115 (99)	
		TN	114/115 (99)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	11/11 (100)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	10/10 (100)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	53/53 (100)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	20/20 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/104 (0)	0/332 (0)
ASTRAL-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/134 (0)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/11 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/10 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/53 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/20 (0)	
Nieprowadzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/104 (0)	0/332 (0)
ASTRAL-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/134 (0)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/11 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/10 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/53 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/20 (0)	

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

❖ Populacja zakażonych GT3 HCV

➤ VEL/SOF vs SR

W populacji pacjentów z GT3 HCV terapia VS12 w znamieny statystycznie sposób zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w porównaniu z leczeniem skojarzonym z wykorzystaniem SR24.

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu VS12 z dwulekową terapią standardową (SR24), zakażonych GT3 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		VS12	SR24			
ASTRAL-3	TN/TE; CC(+/-)	264/277 (95)	221/275 (80)	1,19 [1,11; 1,26]	7 [5; 11]	<0,001
	CC (-)	191/197 (97)	163/187 (87)	1,11 [1,05; 1,18]	11 [7; 23]	
	CC (+)	73/80 (91)	55/83 (66)	1,38 [1,16; 1,63]	5 [3; 8]	
	TN	200/206 (97)	176/204 (86)	1,13 [1,06; 1,19]	10 [7; 18]	
	TE	64/71 (90)	45/71 (63)	1,42 [1,17; 1,72]	4 [3; 8]	

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Porównanie pośrednie VEL/SOF vs SPR12

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność VS12 względem SPR12 w populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV.

W populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV terapia VEL/SOF, stosowana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RBV, w porównaniu z leczeniem skojarzonym obejmującym SOF oraz PegIFN (SPR12), prowadziła do uzyskania SVR12 co najmniej u porównywalnego odsetka chorych. W grupach stosujących VS12 odpowiedź SVR12 raportowano średnio u odpowiednio 95% chorych. Schemat VSR12 testowano u chorych z wyrównaną marskością wątroby oraz nieskutecznością wcześniejszej terapii przeciwwirusowej i w tej grupie osób terapia VSR12 umożliwiła uzyskanie SVR u 96% pacjentów. Z kolei uśredniony odsetek osób osiągających SVR12 w grupie pacjentów leczonych schematem SPR12 wynosił 92%

Tabela 30. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT3 HCV

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-3	TN/TE; CC(+/-)	264/277 (95)	541/567 (95)
	Everson 2015	TN; CC(-)	25/27 (93)	
	Pianko 2015	TE; CC(-)	27/27 (100)	
	Pianko 2015	TE; CC(+)	23/26 (88)	
	ASTRAL-5	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	11/12 (92)	
	POLARIS-2	TN/TE; CC(-)	86/89 (97)	
	POLARIS-3	TN/TE; CC(+)	105/109 (96)	
VSR12	Pianko 2015	TE; CC(+)	25/26 (96)	25/26 (96)
SPR12	LONESTAR-2	TE; CC(+/-)	20/24 (83)	197/214 (92)

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 88% do 100%, w zależności od występowania marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia, a wartość uśredniona w populacji ogólnej wynosiła 95% dla schematu VS12 i 96% dla VSR12.

Uśrednione prawdopodobieństwo nawrotu choroby wynosiło 3% w populacji ogólnej pacjentów otrzymujących terapię VS12, które było największe u chorych uprzednio leczonych z marskością wątroby (12%). W przypadku schematu VSR12 nawrót raportowano u 4% pacjentów.

Uśrednione prawdopodobieństwo nawrotu w trakcie terapii VS12 wynosiło 0,2%. Z kolei u żadnego z pacjentów stosujących schemat VSR12 nie zaobserwowano przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS/VSR u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	264/277 (95)	541/567 (95)
			CC (-)	191/197 (97)	
			CC (+)	73/80 (91)	
			TN	200/206 (97)	
			TE	64/71 (90)	
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	11/12 (92)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	86/89 (97)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	105/109 (96)	
			TN; CC(+)	76/77 (99)	
			TE; CC(+)	29/32 (91)	
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	25/27 (93)	
Pianko 2015	II	TE; CC(-)	27/27 (100)		
		TE; CC(+)	23/26 (88)		
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	25/26 (96)	25/26 (96)
Nawrót choroby					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	11/276 (4)	17/566 (3)
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/12 (0)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	0/89 (0)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	1/109 (<1)	
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	2/27 (7)	

	Pianko 2015	II	TE; CC(-)	0/27 (0)	
			TE; CC(+)	3/26 (12)	
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	1/26 (4)	1/26 (4)
Niepowodzenie w trakcie terapii					
VS12	ASTRAL-3	III	TN/TE; CC(+/-)	0/277 (0)	1/567 (<1)
	ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/12 (0)	
	POLARIS-2	III	TN/TE; CC(-)	0/89 (0)	
	POLARIS-3	III	TN/TE; CC(+)	1/109 (<1)	
	Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/27 (0)	
	Pianko 2015	II	TE; CC(-)	0/27 (0)	
			TE; CC(+)	0/26 (0)	
VSR12	Pianko 2015	II	TE; CC(+)	0/26 (0)	0/26 (0)

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

❖ Populacja zakażonych GT4 HCV

➤ VEL/SOF vs PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT4 HCV, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych.

Tabela 32. Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS12	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	116/116 (100)	0/22 (0)	45,80 [2,95; 710,45]	1 [1; 2]

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT4 HCV, leczonych VS12 w populacji ogólnej wyniosł 99%.

Uśredniony odsetek nawrotów ze wszystkich analizowanych badań wyniosł 0,5%.

W żadnej z prac nie raportowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii.

Tabela 33. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT4 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	116/116 (100)	202/204 (99)
		CC (+)	27/27 (100)	
		CC (-)	89/89 (100)	
		TN	64/64 (100)	
		TE	52/52 (100)	
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	5/5 (100)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	6/7 (86)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	56/57 (98)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	19/19 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/116 (0)	1/204 (<1)

ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/5 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/7 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	1/57 (2)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/19 (0)	
Nieprowadzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/116 (0)	0/204 (0)
ASTRAL-5	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	0/5 (0)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/7 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/57 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/19 (0)	

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Porównanie pośrednie

Prawie wszyscy badani z GT 4 HCV stosujący oceniany schemat uzyskali SVR (99%). Natomiast dla schematu SOF odsetek pacjentów, u których uzyskano SVR wahał się od 82% do 91%, a dla 2DR12 97%.

Tabela 34. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT4 HCV

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-1	TN/TE; CC (+/-)	116/116 (100)	202/204 (99)
	Everson 2015	TN; CC(-)	6/7 (86)	
	POLARIS-2	TN/TE; CC(+/-)	56/57 (98)	
	Asselah 2016	TN/TE; CC(+/-)	19/16 (100)	
	ASTRAL-5	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	5/5 (100)	
SPR12	NEUTRINO	TN; CC (+/-)	27/28 (96)	31/34 (91)
	C-EDGE	TN/TE; CC (+/-)	3/5 (60)	
	Rodriguez-Torres 2015	TN; CC(-); HIV(+)	1/1 (100)	
SPR24	ATOMIC	TN; CC(-)	9/11 (82)	9/11 (82)
SR24	Ruane 2014	TN/TE; CC (+/-)	27/29 (93)	130/144 (90)
	PHOTON-2	TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	26/31 (84)	
	Doss 2015	TN/TE; CC (+/-)	46/51 (90)	
	Yakoot 2016	TN/TE; CC (+/-)	31/33 (94)	
2DR12	PERL-1	TN/TE; CC (-)	91/91 (100)	272/281 (97)
	AGATE-I	TN/TE; CC (+)	57/59 (97)	
	AGATE-II	TN/TE; CC (-)	94/100 (94)	
	AGATE-II	TN/TE; CC (+)	30/31 (97)	

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

❖ Populacja zakażonych GT5 HCV

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT5 HCV, leczonych VS12, w populacji ogólnej wynosiło 97%.

W pracy nie odnotowano niepowodzenia w trakcie leczenia ani nawrotu choroby po zakończonej terapii.

Tabela 35. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT5 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	34/35 (97)	34/35 (97)
		CC (+)	5/5 (100)	
		CC (-)	28/29 (97)	
		TN	23/24 (96)	
		TE	11/11 (100)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/35 (0)	0/35 (0)
Nieprowadzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/35 (0)	0/35 (0)

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

❖ Populacja zakażonych GT6 HCV

➤ VEL/SOF vs PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT6 HCV, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych.

Tabela 36. Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT6 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VS12	PLC		
ASTRAL-1	TN/TE; CC(+/-)	41/41 (100)	0/8 (0)	13,83 [0,96; 199,99]	1 [1; 2]

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Skumulowany odsetek SVR

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT6 HCV, leczonych VS12, wynosiło 98% w populacji ogólnej.

W żadnej z prac nie raportowano nawrotów choroby ani niepowodzenia w trakcie terapii.

Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT6 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
SVR12				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	41/41 (100)	63/64 (98)
		CC (+)	6/6 (100)	
		CC (-)	35/35 (100)	
		TN	38/38 (100)	
		TE	3/3 (100)	
Everson 2015	II	TN; CC(-)	5/5 (100)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	9/9 (100)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	8/9 (89)	
Nawrót choroby				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/41 (0)	0/64 (0)
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/5 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
ASTRAL-1	III	TN/TE; CC(+/-)	0/41 (0)	0/64 (0)
Everson 2015	II	TN; CC(-)	0/5 (0)	
POLARIS-2	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	
Asselah 2016	III	TN/TE; CC(+/-)	0/9 (0)	

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

➤ Porównanie pośrednie dla GT 5 i 6 HCV

Zarówno oceniana interwencja jak i technologie opcjonalne wykazały się wysoką skutecznością w leczeniu pacjentów zakażonych GT 5 i 6 HCV. Po stronie VEL/SOF SVR uzyskało 98% badanych, natomiast po stronie komparatorów odsetek ten wyniósł 100%. Jednak należy mieć na uwadze niską liczebność prób zwłaszcza dla technologii opcjonalnych – wyniki opierają się o dane kilku pacjentów.

Tabela 38. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonej GT5 i 6 HCV

Schemat	Badanie	Genotyp	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VS12	ASTRAL-1	5	TN/TE; CC (+/-)	34/35 (97)	97/99 (98)
	ASTRAL-1	6	TN/TE; CC (+/-)	41/41 (100)	
	Everson 2015	6	TN; CC(-)	5/5 (100)	

	POLARIS-2	6	TN/TE; CC(+/-)	9/9 (100)	
	Asselah 2016	6	TN/TE; CC(+/-)	8/9 (89)	
SPR12	NEUTRINO	5	TN; CC (+/-)	1/1 (100)	7/7 (100)
	NEUTRINO	6	TN; CC (+/-)	6/6 (100)	
SPR24	ATOMIC	6	TN; CC(-)	5/5 (100)	5/5 (100)
SR24	Lai 2016	6	TN; CC (+/-)	4/4 (100)	4/4 (100)

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby

Skuteczność terapii SVR12 u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby oceniano w badaniu III fazy ASTRAL-4, w którym prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 100% u pacjentów zakażonych GT2 oraz GT4 HCV, oraz 85% u chorych zakażonych GT3 HCV. Spośród chorych, którzy nie uzyskali SVR12, u jednego stwierdzono nawrót choroby, z kolei u drugiego wystąpił przełom wirusologiczny.

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Badanie	Faza badania	Genotyp	Odsetek zdarzeń n/N (%) SVR12
SVR12			
ASTRAL-4	III	2	4/4 (100)
		3	11/13 (85)
		4	2/2 (100)
Nawrót choroby			
ASTRAL-4	III	2	0/4 (0)
		3	1/13 (8)
		4	0/2 (0)
Przełom wirusologiczny			
ASTRAL-4	III	2	0/4 (0)
		3	1/13 (8)
		4	0/2 (0)

➤ Porównanie pośrednie

Zgodnie z badaniem ASTRAL-4 schemat VSR12 pozwolił na uzyskanie SVR12 u wszystkich chorych zakażonych GT2 i GT4 HCV oraz u 85% pacjentów z zakażeniem GT3 HCV. Łącznie SVR12 bez względu na genotyp HCV osiągnęło 89% badanych otrzymujących VSR12. Z kolei wśród osób otrzymujących schemat SOF + RBV przez 12, 16 lub 24 tygodnie SVR12 odnotowano łącznie u 73% chorych.

Tabela 40. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością

Schemat	Badanie	Genotyp	CTP	SVR12 [n/N (%)]	
				Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VSR12	ASTRAL-4	2	B-89%, C-5%	4/4 (100)	17/19 (89)
	ASTRAL-4	3		11/13 (85)	
	ASTRAL-4	4		2/2 (100)	
SR12	Rabatin 2015	2	Bd.	5/7 (71)	35/53 (66)
	Backus 2015		Bd.	26/40 (65)	
	Maan 2016		B-92%, C-8%	3/4 (75)	
SR16	Maan 2016	2	B-92%, C-8%	1/2 (50)	
SR16/24	Maan 2016	3	B-92%, C-8%	12/20 (60)	
SR24	Sood 2017	3	B-75%, C-25%	60/73 (82)	79/102 (77)
	Rabatin 2015	3	Bd.	7/9 (78)	
	Maan 2016	4	B-92%, C-8%	0/1 (0)	
Łącznie SR12-24		2-4	-	-	114/156 (73)

CTP - Skala Childa-Turcotte'a-Pugha; klasa A – wyrównana marskość wątroby; klasa B, C – niewyrównana marskość wątroby;

Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach ASTRAL-1, 2, 3 i 4 przedstawiono w 4 pracach opublikowanych w postaci pełnych tekstów, natomiast chorych uczestniczących w badaniu ASTRAL-5 – w 1 abstrakcie konferencyjnym.

We wszystkich badaniach oceniano wpływ terapii VEL/SOF na jakość życia oraz istotne, raportowane przez pacjenta, efekty terapii (PRO – ang. Patient Reported Outcomes). W ramach PRO uwzględniono wyniki 4 kwestionariuszy: SF-36 (Short-Form 36), FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue), CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire- HCV Version), WPAI:SHP (Work Productivity Activity Index: Specific Health Problem). Pacjenci wypełniali kwestionariusze na początku badania, w trakcie terapii (co 4 tygodnie), jak również po 4, 12 i 24 tygodniach od zakończenia terapii. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski. Natomiast szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 4.3. *Ocena jakości życia* (str. 64).

➤ VEL/SOF vs placebo

Wyniki porównania jakości życia u pacjentów z WZW C (GT1–6) stosujących terapię VEL/SOF względem PLC przedstawiono w publikacji Younossi 2016a. Łącznie w analizie uwzględniono 740 pacjentów, z których 624 otrzymywało VEL/SOF a 116 PLC.

Wyniki w poszczególnych domenach PRO na początku badania nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami. W 4. tygodniu terapii VEL/SOF zanotowano istotne statystycznie różnice względem wartości na początku badania w domenach – ogólny stan zdrowia i samopoczucie emocjonalne, jak również dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACIT-F i wszystkich domen kwestionariusza CLDQ-HCV (wszystkie wartości $p < 0,005$ vs baseline).

Domeny, w których wynik w grupie stosującej terapię VEL/SOF był istotnie statystycznie lepszy od PLC (w 12. tygodniu leczenia) to:

- ogólny stan zdrowia i witalność z kwestionariusza SF-36,
- samopoczucie emocjonalne z kwestionariusza FACIT-F,
- aktywność/energia, emocje, zmartwienia, wynik ogólny z kwestionariusza CLDQ-HCV,
- aktywność z kwestionariusza WPAI:SHP.

W 12. tygodniu od zakończenia terapii, w grupie otrzymującej VEL/SOF obserwowano istotną poprawę względem wartości na początku badania w 20 z 25 analizowanych domen PRO, a średni wynik wszystkich składowych PRO wynosił +3,7 pkt (u pacjentów z SVR12). Natomiast w grupie PLC średni wynik PRO wynosił -2,6 pkt i tylko w 2 domenach obserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych.

Po 24 tygodniach od zakończenia terapii VEL/SOF, wśród pacjentów z SVR, średni wynik wszystkich domen/składowych PRO wynosił +5,4 pkt. Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych obserwowano w 23 z 25 analizowanych domen PRO (z wyjątkiem produktywności i absenteizmu ocenianych kwestionariuszem WPAI).

➤ VEL/SOF vs SOF+RBV

Wyniki porównania jakości życia u pacjentów leczonych VEL/SOF lub SOF + RBV pochodzą z dwóch badań klinicznych ASTRAL-2 i ASTRAL-3, w których łącznie uczestniczyło 818 pacjentów.

W chwili zakończenia terapii w grupie stosującej VS12 w 22 domenach PRO obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych (od +1,7 do +13 pkt; $p < 0,015$), a w pozostałych 3 domenach nie odnotowano znamiennej statystycznych zmian. Dla porównania w grupie pacjentów otrzymujących SR12 lub SR24 istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych zaobserwowano w 7 z 25 badanych domen (od +1,5 do +11,9 pkt), przy jednoczesnym istotnym pogorszeniu w 6 innych składowych PRO (od -3,0 do -6,4; $p < 0,05$). Domeny, w których wynik w grupie stosującej terapię VS12 był znamiennej statystycznie lepszy względem SR12/SR24 to:

- funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego i komponenta psychiczna z kwestionariusza SF-36,
- samopoczucie fizyczne i dotyczące funkcjonowania, zmęczenie oraz wynik ogólny kwestionariusza FACIT-F,
- aktywność/energia, emocje, objawy ogólnoustrojowe oraz wynik ogólny kwestionariusza CLDQ-HCV,
- produktywność, prezenteizm, absenteizm i aktywność z kwestionariusza WPAI:SHP.

Po 12 tygodniach od zakończenia leczenia wyniki w poszczególnych domenach PRO były zbliżone w obu analizowanych grupach. Istotną statystycznie poprawę względem wartości na początku badania zaobserwowano w 22 z 25 analizowanych domen PRO, niezależnie od zastosowanego schematu terapeutycznego (z wyjątkiem ograniczenia pełnienia ról z powodu problemów emocjonalnych ocenianych kwestionariuszem SF-36 oraz absenteizmu i prezenteizmu analizowanych za pomocą kwestionariusza WPAI). Korzyść ta utrzymywała się również po 24 tygodniach od zakończenia terapii, przy czym średni wynik dla wszystkich domen PRO względem wartości wyjściowych wzrósł z +5,8 pkt obserwowanych 12 tygodni od zakończenia leczenia, do +6,9 pkt po 24 tygodniach.

➤ **VEL/SOF bez RBV w zależności od obecności marskości wątroby**

Wpływ terapii VEL/SOF na jakości życia w zależności od obecności marskości wątroby oceniano na podstawie skumulowanych wyników uzyskanych z 4 badań klinicznych (ASTRAL-1, 2, 3, 4).

Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia we wszystkich 3 grupach pacjentów (tj. bez marskości, z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby) obserwowano poprawę wyniku w wielu analizowanych domenach PRO względem wartości początkowych, przy czym istotnie statystyczną, poprawę odnotowano u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Poprawę zanotowano w domenach:

- ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, komponenta fizyczna (kwestionariusz SF-36);
- samopoczucie fizyczne, zmęczenie i wynik ogólny (kwestionariusz FACIT-F);
- aktywność/energia i wynik ogólny (kwestionariusz CLDQ-HCV); aktywność (kwestionariusz WPAI:SHP).

Znamienna statystycznie poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych utrzymywała się przez cały okres trwania terapii, osiągając na koniec leczenia średnią poprawę wyniku we wszystkich analizowanych domenach PRO wynoszącą +2,3, +4,8 oraz +7,3 pkt odpowiednio u pacjentów bez marskości wątroby, z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby.

W 24. tygodniu od zakończenia leczenia poprawa wyników dla poszczególnych domen PRO utrzymywała się. Średnia poprawa u pacjentów bez marskości wątroby wynosiła +5,5 pkt, z wyrównaną marskością +5,7 pkt, z kolei +8,6 pkt u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych zaobserwowano w 24–25 z 26 domen.

➤ **VEL/SOF + RBV (pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby)**

Wyniki dotyczące jakości życia wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, stosujących schemat zawierający RBV, pochodzą z 1 badania ASTRAL-4.

W 4. tygodniu terapii VSR12 zaobserwowano pogorszenie niektórych komponent jakości życia (od -3,6 do -6,9 pkt), przy jednoczesnej poprawie w odniesieniu do odczuwania emocji i nasilenia zmartwień (od +4,6 do +5,0 pkt).

W chwili zakończenia leczenia VSR12 w żadnej z domen nie odnotowano istotnego statystycznie pogorszenia wyniku względem wartości wyjściowych.

Po 12 tygodniach od zakończenia terapii pacjenci raportowali istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w 9 domenach (od +4,1 do +14,0 pkt). Z kolei po 24 tygodniach, wśród pacjentów, którzy uzyskali SVR12, znamienna statystycznie poprawa była widoczna już w 19 z 25 badanych domenach (od +7,8 do +19,7 pkt).

➤ **VEL/SOF u pacjentów z koinfekcją HIV**

Wyniki odnoszące się do PRO u pacjentów z WZW C z koinfekcją HIV, otrzymujących terapię VEL/SOF, pochodzą z badania ASTRAL-5. Łącznie 106 pacjentów z koinfekcją HCV/HIV było leczonych schematem VS12. W 4. tygodniu od rozpoczęcia terapii obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w 12 z 26 analizowanych domen (od +1,9% do +7,6%; $p < 0,05$), wzrostowy trend był również obserwowany po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W chwili zakończenia terapii znamienną statystycznie poprawę względem wartości początkowych wykazano w 20 z 26 domen PRO (od +2,4% do +11,9%; $p < 0,05$). Po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, wśród pacjentów którzy uzyskali SVR12, obserwowano istotną statystycznie poprawę w 19 z 26 domen PRO (od +3,2% do +13,3%; $p < 0,05$).

W pracy przeprowadzono ponadto porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami obserwowanymi w dopasowanej grupie pacjentów z monoinfekcją HCV, które pochodziły z badania ASTRAL-1. Wyniki porównania wskazują na zbliżone rezultaty uzyskiwane w obu analizowanych grupach pacjentów, przy uwzględnieniu czynników zakłócających. W chwili zakończenia terapii VSR12 oraz po 12 tygodniach od zakończenia leczenia nie odnotowano różnic dla zmian wyników wszystkich domen PRO względem wartości wyjściowych pomiędzy grupą pacjentów z monoinfekcją HCV, a grupą pacjentów z koinfekcją HCV/HIV.

Skuteczność VEL/SOF w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Dane dotyczące efektywności VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej pochodzą z badania Vermehren 2017, w ramach którego obserwacją objęto chorych z zakażeniem GT3 HCV, leczonych różnymi schematami ocenianej interwencji lub terapii skojarzonej DCV/SOF, w zależności od obecności marskości wątroby oraz wyjściowej oporności na NS5A. W przypadku terapii VEL/SOF, u pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby oraz bez wyjściowej oporności, stosowano schemat VS12, natomiast u pozostałych tj. z opornością NS5A i/lub marskością wątroby – schemat VSR12. Łącznie w analizie uwzględniono 72 pacjentów leczonych schematami zawierającymi VEL/SOF, przy czym wyniki efektywności spełniające kryteria włączenia dostępne były wyłącznie dla 29 chorych.

W ramach porównania pośredniego zestawiono odsetki z badania Vermehren 2017 z odsetkami uzyskanymi przez pacjentów z GT3 leczonych alternatywnymi schematami (tj. SR24 i SPR12) w badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wszyscy pacjenci, leczeni schematami zawierającymi VEL/SOF (zarówno chorzy bez marskości stosujący schemat VS12 jak i pacjenci z marskością stosujący terapię VSR12), uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną. Wśród leczonych SR24 skumulowany odsetek SVR12 wyniósł 69% w przypadku pacjentów z marskością oraz 93% u pacjentów bez marskości. Z kolei leczenie za pomocą SPR12 charakteryzowało się prawdopodobieństwem uzyskania SVR12 równym 79% w przypadku pacjentów z marskością i 95% u chorych bez marskości.

Tabela 41. Odpowiedź wirusologiczna w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Wcześniejsze leczenie	CC+		CC-	
		N badań	[n/N (%)]	N badań	[n/N (%)]
SVR12^a					
VS12	TN/TE	-	-	1	17/17 (100)
VSR12	TN/TE	1	12/12 (100) ^b	-	-
SR24	TN/TE	5	247/358 (69)	5	543/583 (93)
SPR12	TN/TE	4	111/140 (79)	5	478/501 (95)

^a w badaniu Vermehren 2017 dotyczącym VS12 i VSR12 dla 6 pacjentów w miejsce SVR12 raportowano SVR4

^b włączano także pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

W ramionach VEL/SOF nie odnotowano nawrotu choroby, ani do niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii u żadnego z pacjentów. Z kolei wśród pacjentów leczonych SR24 odsetek nawrotów wyniósł 10%, a w przypadku terapii SPR12 – 6%. Dodatkowo 2% leczonych schematem SR24 doznało niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii.

Tabela 42. Niepowodzenie leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Populacja	SVR12	
		N badań	[n/N (%)]
Nawrót choroby			
VS12	TN/TE; CC(-), bez oporności na NS5A	1	0/17 (0)
VSR12	TN/TE; CC(+)	1	0/12 (0)
SR24	TN/TE; CC(+/-)	5	97/949 (10)
SPR12	TN/TE; CC(+/-)	4	35/566 (6)
Niepowodzenie w trakcie terapii			
VS12	TN/TE; CC(-), bez oporności na NS5A	1	0/17 (0)
VSR12	TN/TE; CC(+)	1	0/12 (0)
SR24	TN/TE; CC(+/-)	2	8/353 (2)
SPR12	TN/TE; CC(+/-)	1	0/66 (0)-

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego: VS12 vs PLC dla genotypów 1-2, 4-6 z badania ASTRAL-1, VS12 vs SR12 dla genotypu 2 z badania ASTRAL-2 oraz VS12 vs SR24 dla genotypu 3 na podstawie ASTRAL-3.

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeprowadził także porównanie pośrednie bez dostosowania (zestawienie uśrednionych odsetków poszczególnych zdarzeń), co przedstawia Tabela 46.

➤ VEL/SOF vs Placebo

Badanie ASTRAL-1 wykazało, iż wnioskowana technologia cechuje się zbliżonym do PLC profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano różnic między grupami odnośni poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 z PLC – porównanie bezpośrednie (ASTRAL-1)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]
	VS12	PLC		
AE ogółem	485/624 (78)	89/116 (77)	1,01 [0,91; 1,13]	0,01 [-0,07; 0,09]
AE prowadzące do przerwania terapii	1/624 (<1)	2/116 (2)	0,09 [0,01; 1,02]	0,02 [-0,04; 0,01]
SAE	15/624 (2)	0/116 (0)	5,80 [0,35; 96,32]	0,02 [0,01; 0,04]
Zgon	1/624 (<1)	0/116 (0)	0,56 [0,02; 13,70]	0,00 [-0,01; 0,01]
Ból głowy	182/624 (29)	33/116 (28)	1,03 [0,75; 1,40]	0,01 [-0,08; 0,10]
Zmęczenie	126/624 (20)	23/116 (20)	1,2 [0,68; 1,52]	0,00 [-0,08; 0,08]
Zapalenie nosogardzieli	79/624 (13)	12/116 (10)	1,22 [0,69; 2,17]	0,02 [-0,04; 0,08]
Nudności	75/624 (12)	13/116 (11)	1,07 [0,62; 1,87]	0,01 [-0,05; 0,07]
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	2/624 (<1)	0/116 (0)	0,94 [0,05; 19,37]	0,00 [-0,01; 0,02]

➤ VEL/SOF vs SR12

Nie stwierdzono różnic pomiędzy technologiami w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, a także innych ocenianych zdarzeń. Jedynie w przypadku wystąpienia bezsenności oceniana interwencja charakteryzowała się niższym ryzykiem.

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR12 – porównanie bezpośrednie (ASTRAL-2)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]
	VS12	SR12		
AE ogółem	92/134 (69)	101/132 (77)	0,90 [0,77; 1,04]	-0,08 [-0,19; 0,03]
AE prowadzące do przerwania terapii	1/134 (1)	0/132 (0)	2,96 [0,12; 71,90]	0,01 [-0,01; 0,03]
SAE	2/134 (1)	2/132 (2)	0,99 [0,14; 6,89]	-0,00 [-0,03; 0,03]
Zgon	2/134 (1)	0/132 (0)	4,93 [0,24; 101,64]	0,01 [-0,01; 0,04]
Bezsennaść	6/134 (4)	18/132 (14)	0,33 [0,13; 0,80]	NNT=11 [7; 43]
Ból głowy	24/134 (18)	29/132 (22)	0,82 [0,50; 1,32]	-0,04 [-0,14; 0,06]
Zmęczenie	20/134 (15)	47/132 (36)	0,42 [0,26; 0,67]	NNT=5 [4; 10]
Nudności	14/134 (10)	19/132 (14)	0,73 [0,38; 1,39]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	0/134 (0)	6/132 (5)	0,08 [0,00; 1,33]	NNT=22 [12; 135]

➤ VEL/SOF vs SR24

W badaniu ASTRAL-3 wnioskowana technologia wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż schemat SR24. Pacjenci otrzymujący VS12 rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane ogółem, w tym zdarzenia prowadzące do przerwania terapii oraz pozostałe zdarzenia obserwowane w tym badaniu.

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 ze schematem SR24 – porównanie bezpośrednie (ASTRAL-3)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]
	VS12	SR12		
AE ogółem	245/277 (88)	260/275 (95)	0,94 [0,89; 0,98]	NNT=17 [10; 68]
AE prowadzące do przerwania terapii	0/277 (0)	9/275 (3)	0,05 [0,00; 0,89]	NNT=31 [19; 94]
SAE	6/277 (2)	15/275 (5)	0,40 [0,16; 1,01]	-0,03 [-0,06; -0,001]
Zgon	0/277 (0)	3/275 (1)	0,14 [0,01; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,003]
Bezsennaść	31/277 (11)	74/275 (27)	0,42 [0,28; 0,61]	NNT=7 [5; 11]
Ból głowy	90/277 (32)	89/275 (32)	1,00 [0,79; 1,28]	0,00 [-0,08; 0,08]
Drażliwość	23/277 (8)	40/275 (15)	0,57 [0,35; 0,93]	NNT=17 [9; 105]
Nudności	46/277 (17)	58/275 (21)	0,79 [0,56; 1,12]	-0,04 [-0,11; 0,02]
Świąd	8/277 (3)	35/275 (13)	0,23 [0,11; 0,48]	NNT=11 [8; 19]
Zmęczenie	71/277 (26)	105/275 (38)	0,67 [0,52; 0,86]	NNT=8 [5; 21]
Kaszel	14/277 (5)	35/275 (13)	0,40 [0,22; 0,72]	NNT=14 [9; 34]
Niestrawność	9/277 (3)	30/275 (11)	0,30 [0,14; 0,62]	NNT=14 [9; 30]

Zapalenie nosogardzieli	34/277 (12)	33/275 (12)	1,02 [0,65; 1,60]	0,00 [-0,05; 0,06]
Stężenie hemoglobiny <10g/dl	0/277 (0)	10/275 (4)	0,05 [0,00; 0,80]	NNT=28 [17; 76]

➤ Porównanie pośrednie

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bezpieczeństwa wszystkich analizowanych technologii wnioskodawca zdecydował się przedstawić zestawienie uśrednionych odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie A.4 AKL wnioskodawcy (str. 179).

Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii VS12 wynosiło 76% i było wartościowo najniższe spośród wszystkich dostępnych technologii alternatywnych, w tym względem schematu 2DR12 (83%), jak również w porównaniu z terapią interferonową (SPR12 i SPR24), która charakteryzowała się najwyższym ryzykiem działań niepożądanych ogółem (odpowiednio: 95% i 97%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 2% pacjentów otrzymujących VS12. Odsetek ten był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12, natomiast był niższy niż w trakcie terapii schematami SPR12 i SPR24 (odpowiednio 3% i 5%).

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa terapii VS12 i komparatorów – porównanie pośrednie

Punkt końcowy	VS12	VSR12	2DR12	SPR12	SPR24
Populacja	TN/TE; CC(+/-)	TE; CC(+/-)	TN/TE; CC(+/-)	TN/TE; CC(+/-)	TN; CC(-)
AE ogółem	1479/1958 (76)	69/80 (86)	234/282 (83)	694/731 (95)	121/125 (97)
SAE	45/1958 (2)	3/80 (4)	6/282 (2)	25/731 (3)	6/125 (5)
AE prowadzące do przerwania terapii	8/1958 (<1)	0/80 (0)	0/282 (0)	10/756 (1)	18/125 (14)
Zgon	3/1958 (<1)	0/80 (0)	1/191 (1)	0/594 (0)	0/125 (0)
Ból głowy	498/1958 (25)	24/80 (30)	92/282 (33)	214/630 (34)	38/125 (30)
Zmęczenie	415/1958 (21)	27/80 (34)	68/282 (24)	321/630 (51)	63/125 (50)
Nudności	219/1958 (11)	18/80 (23)	19/151 (13)	184/630 (29)	43/125 (34)
Anemia	Bd.	Bd.	9/60 (15)	112/630 (18)	31/125 (25)
Stężenie hemoglobiny < 10g	7/1741 (<1)	5/80 (6)	17/282 (6)	138/708 (19)	Bd.

TN- pacjenci nieleczeni wcześniej (ang. *treatment naive*); TE- pacjenci wcześniej leczeni (ang. *treatment experienced*); CC – wyrównana marskość (ang. *compensated cirrhosis*)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Epclusa, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

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

➤ Na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktu Epclusa została oparta na zbiorczych danych z badań klinicznych III fazy, w których udział wzięli pacjenci z zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 (ze skompensowaną marskością wątroby lub bez), w tym 1035 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, którzy odstawili lek trwale przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, wyniósł 3,2% u pacjentów otrzymujących produkt Epclusa przez 12 tygodni. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$), jakie wystąpiły u pacjentów w trakcie leczenia produktem Epclusa przez 12 tygodni, były ból głowy, zmęczenie i nudności. Te i inne działania niepożądane zgłaszano z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo w porównaniu do pacjentów leczonych produktem Epclusa.

Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby

Profil bezpieczeństwa produktu Epclusa był oceniany w jednym otwartym badaniu, w którym pacjenci z marskością wątroby stopnia B według klasyfikacji CPT otrzymywali produkt Epclusa przez 12 tygodni (n=90), produkt Epclusa+ RBV przez 12 tygodni (n=87) lub produkt Epclusa przez 24 tygodnie (n= 90). Obserwowane działania niepożądane były zgodne z oczekiwanymi następstwami klinicznymi zdekompensowanej choroby wątroby lub znanym profilem toksyczności rybawiryny u pacjentów otrzymujących produkt Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną.

Wśród 87 pacjentów, którzy byli leczeni produktem Epclusa+ RBV przez 12 tygodni, spadek stężeń hemoglobiny do poziomu poniżej 10g/dl i 8,5g/dl w trakcie terapii odnotowano u odpowiednio 23% i 7% pacjentów. Rybawiryna została odstawiona u 15% pacjentów leczonych produktem Epclusa+ RBV przez 12 tygodni z powodu działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym podawano jednocześnie z amiodaronem i (lub) z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Epclusa nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi sofosbuwir.

Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym (ang. direct acting antiviral, DAA) podawano jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Rów noczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i DAA. Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Epclusa wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwarytmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu Epclusa zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradyarytmii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Epclusa.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt Epclusa w skojarzeniu z amiodaronem i innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem

Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuwiru/welpataswiru w leczeniu pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyła się niepowodzeniem. Jednak na podstawie wariantów wirusa związanych z opornością na NS5A (ang. resistance associated variants, RAV) obserwowanych zwykle u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem, farmakologii welpataswiru in vitro oraz wyników leczenia sofosbuwirem/welpataswirem u pacjentów nieleczonych wcześniej NS5A, u których na wizycie początkowej stwierdzono obecność RAV NS5A włączonych do badań ASTRAL, leczenie produktem Epclusa+ RBV przez 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem i uznaje się, że należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznego postępu choroby i oraz nie mają dostępnych innych opcji terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epclusa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) lub w ESRD wymagających hemodializy. W przypadku stosowania produktu Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną należy również zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego rybawiryny dla pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP

Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP (np. okskarbazepina, modafinil lub efawirenz) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru lub welpataswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia

działania terapeutycznego produktu Epclusa. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Epclusa.

Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV

Wykazano, że produkt Epclusa zwiększa narażenie na tenofovir, w szczególności, gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym fumaran dizoproksylu tenofoviru i produkt nasilający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu dizoproksylu tenofoviru w połączeniu z produktem Epclusa i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z równoczesnym podawaniem produktu Epclusa z tabletką złożoną o ustalonej dawce zawierającą elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofoviru lub z fumaranem dizoproksylu tenofoviru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawir lub darunawir), szczególnie w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek. Pacjentów otrzymujących produkt Epclusa równocześnie z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofoviru lub z fumaranem dizoproksylu tenofoviru oraz ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy monitorować czy występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego fumaranu dizoproksylu tenofoviru, emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofoviru lub elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofoviru.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

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.

Marskość wątroby stopnia C wg CPT

Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Epclusa u pacjentów z marskością wątroby stopnia C wg CPT.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Epclusa w leczeniu zakażenia HCV nie oceniano u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

Leczenie produktem Epclusa zgodnie z zalecanym dawkowaniem należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta.

➤ **EMA i FDA**

W listopadzie 2014 roku agencja FDA (MedWatch) poinformowała o wprowadzeniu zmiany w ulotce dla pacjenta, w której dodano informację, że stosowanie preparatu w terapii skojarzonej z RBV lub PegIFN α i RBV u kobiet w wieku reprodukcyjnym i ich męskich partnerów wymaga użycia co najmniej dwóch skutecznych form antykoncepcji w trakcie oraz co najmniej 6 mies. po zakończeniu terapii. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych.

Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF odnośnie do łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwartmicycznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, MHRA i URPL informują o ryzyku wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca, podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni (SOF/LDV) lub z kombinacją Sovaldi (SOF) i Daklinza (DCV). FDA również ostrzega przed zwiększonym ryzykiem poważnego spowolnienia pracy serca, w przypadku równoczesnego stosowania amiodaronu z preparatem Harvoni lub Sovaldi w połączeniu z Daklinza lub Olysio (SIM). W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń, u pacjentów stosujących wskazane leki przeciwwirusowe, amiodaron powinien być stosowany wyłącznie w przypadku braku możliwości zastosowania innych leków przeciwartmicycznych. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania tych leków z amiodaronem, leczenie należy ściśle monitorować. Z powodu długiego utrzymywania się amiodaronu w organizmie, konieczne jest także monitorowanie pacjentów rozpoczynających leczenie WZW C jeszcze przez kilka miesięcy po zaprzestaniu stosowania amiodaronu.

Pod koniec roku 2016 EMA wydała dokument potwierdzający wcześniejsze zalecenia przeprowadzania testów wykrywających HBV podczas stosowania DAA. U pacjentów z koinfekcją HCV/HBV leczonych DAA przeciwko HCV może dojść do reaktywacji HBV. Pacjenci, u których zostanie wykryta infekcja HBV, powinni być monitorowani szczególnie dokładnie, a leczenie powinno się odbywać zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Podobny komunikat wydany został przez FDA, przy czym w dokumencie poza zaleceniami dotyczącymi wykonywania testów na HBV i monitorowania zakażonych pacjentów agencja sugeruje umieszczenie odpowiedniego

ostrzeżenia na opakowaniach i ulotkach leków DAA. URPL i MHRA wystosowały podobne komunikaty odsyłające do dokumentu EMA. MHRA ostrzega ponadto o możliwych interakcjach DAA z antagonistami witaminy K, co może się przyczynić do zmian aktywności wątroby i wskaźnika INR. Analizę, na podstawie której wydano te dokumenty, przeprowadzono między innymi na produktach leczniczych Harvoni oraz Sovaldi.

Ponadto Sovaldi także znajduje się na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem.

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność produktu leczniczego Epclusa oceniono na podstawie dwóch badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem: 12-tygodniowym schematem SOF+RBV u pacjentów z zakażeniem GT 2 HCV oraz 24-tygodniowym schematem SOF+RBV u pacjentów z zakażeniem GT 3 HCV.

W przypadku pozostałych genotypów oraz komparatorów nie było możliwe przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz ilościowego porównania pośredniego. W związku z tym, w ramach analizy skuteczności dokonano także zestawienia uśrednionych wyników punktów końcowych dla ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych. W ramach tabelarycznego zestawienia wyników wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie różnicy jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym przedstawione wyniki cechują się niską wiarygodnością

Na potrzeby zestawienia do analizy włączano publikacje, w których dany schemat stosowany był w co najmniej jednym ramieniu. Ostatecznie do analizy włączono 10 badań dla wnioskowanej technologii (8 RCT II i III fazy oraz 2 jednoramienne) oraz 20 prac oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w niniejszej analizie była trwała odpowiedź wirusologiczna (brak wykrywalnej wirerii po 12 tygodniach od zakończenia leczenia).

Wyniki porównania bezpośredniego (populacja zakażonych GT 2 i 3 HCV):

- W populacji zakażonych GT 2 HCV istotnie statystycznie większy odsetek badanych po stronie VEL/SOF uzyskał odpowiedź wirusologiczną SVR 12 w porównaniu do schematu SOF+RBV (SR12) (odpowiednio 99% i 94%);
- Wśród zakażonych GT 3 HCV SVR12 uzyskało 95% badanych po stronie ocenianej interwencji, natomiast w ramieniu komparatora SOF+RBV (SR24) odsetek ten wyniósł 80% (różnica także była istotna statystycznie).

Wyniki porównania pośredniego (populacja zakażonych GT 3-6 HCV):

- W populacji zakażonych GT 3 HCV odpowiedź SVR12 uzyskało średnio 95% badanych przyjmujących VEL/SOF oraz 92% chorych otrzymujących SOF+PegIFN α +RBV;
- Wśród pacjentów z GT 4 HCV SVR12 odnotowano u 99% badanych po stronie VEL/SOF, natomiast po stronie komparatorów odpowiedź ta wahała się od 82% do 91% (odpowiednio dla SOF+PegIFN α +RBV przez 12 tyg. oraz SOF+PegIFN α +RBV przez 24 tyg.); dla 24-tyg. terapii SOF+RBV odsetek odpowiedzi wyniósł 90%, a dla schematu OBV/PTV/r+RBV 97%;
- W grupie chorych zakażonych GT 5 i 6 HCV odpowiedź SVR12 uzyskało 98% leczonych VEL/SOF;
- W populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby średni odsetek SVR12 w grupie otrzymujących VEL/SOF wyniósł 89%, gdzie dla SOF+RBV odpowiedź odnotowano u 73%.

W analizie wnioskodawca nie uwzględnił jako technologii opcjonalnej dla pacjentów zakażonych GT 4 HCV produktu leczniczego elbaswir/grazoprewir, mimo, iż jest on finansowany w programie „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (patrz. rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Zgodnie z uwagami NICE, niektóre dane dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji oraz komparatorów pochodzą z wybranych ramion badań kontrolowanych, w związku z tym ramie, które uwzględniono w analizie obciążone jest ryzykiem zaistnienia błędu systematycznego przypisanego badaniu, z którego to ramie pochodzi.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Eplusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (SOF) oraz 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 2–6 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje i populacja

Terapia welpataswir/sofosbuwir w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) stosowana jest zgodnie z zapisami ChPL. Dodanie rybawiryny do terapii welpataswir/sofosbuwir zależy od stopnia marskości wątroby. W przypadku braku marskości wątroby stosujemy schemat bez rybawiryny - VEL/SOF, w wyrównanej marskości wątroby stosujemy schemat - VEL/SOF ± RBV, natomiast w niewyrównanej marskości wątroby stosujemy - VEL/SOF + RBV. Dodatkowo dodanie rybawiryny należy rozważyć w GT3.

W poniższej tabeli zestawiono komparatory dla terapii VEL/SOF ± RBV.

Tabela 47. Komparatory dla terapii VEL/SOF ± RBV

Populacja	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Skrót
GT2	SOF + RBV	12 tyg.	SR12
	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
GT3	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg.	SPR12
	SOF + PegIFN α + RBV	24 tyg.	SPR24
GT4	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg.	SPR12
	SOF + PegIFN α + RBV	24 tyg.	SPR24
	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.	OPrR12
GT5-6	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
	SOF + PegIFN α + RBV	12 tyg.	SPR12
	SOF + PegIFN α + RBV	24 tyg.	SPR24
DC (genotyp 2-6)	SOF + RBV	12 tyg.	SR12
	SOF + RBV	24 tyg.	SR24

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Dożywotni

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markova dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany przez firmę MAPI na potrzeby oceny NICE. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy: faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu. Długość cyklu wynosi 2 tygodnie przez pierwsze 72 tygodnie, następnie następuje cykl o długości 24 tygodni i dalej jednoroczne cykle do końca horyzontu czasowego analizy. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do jednej z trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia wątroby: pacjent z HCV bez marskości wątroby (brak CC), pacjent z HCV z wyrównaną marskością wątroby (CC) i pacjent z HCV z niewyrównaną marskością wątroby (DC). Zgodnie z danymi z badań klinicznych pacjenci, którzy uzyskali SVR po leczeniu przeciwwirusowym, przechodzą do jednego z trzech stanów: trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjenta bez marskości wątroby (SVR- Brak CC), trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjenta z wyrównaną marskością wątroby (SVR – CC) lub trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjenta z niewyrównaną marskością wątroby (SVR – DC). Pacjenci, którzy nie uzyskali SVR, mogą pozostać w aktualnym stadium zwłóknienia wątroby bądź przejść do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia. Ponadto u pacjentów którzy uzyskali SVR możliwe jest wystąpienie nawrotu zakażenia HCV. Przejścia między stanami zostały zobrazowane na rycinie 1.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem naliczane są wyłącznie w pierwszym roku analizy.

W modelu Markova wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta bez marskości wątroby (SVR – Brak CC),
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z marskością wątroby (SVR – CC),
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z niewyrównaną marskością wątroby (SVR – DC),
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta bez marskości wątroby (brak CC),
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (CC),
- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC),
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- Przeszczepienie wątroby,
- Po przeszczepie wątroby,
- Zgon.

W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

W procesie modelowania dla każdego pacjenta, bez względu na stan zdrowia w jakim się znajduje przypisane jest ryzyko zgonu odpowiadające populacji ogólnej.

Dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź SVR ze stanu „brak marskości” przyjęto, że nie będzie następować dalsza progresja choroby (rycina 1).

Pacjenci, którzy znajdują się w stanie „marskość wątroby” mogą przejść do stanów „niewyrównania marskość wątroby” lub „rak wątrobowokomórkowy”, nawet w sytuacji uzyskania odpowiedzi SVR (rycina 1).

Uwzględniono wyższe ryzyko zgonu dla pacjentów będących w bardziej zaawansowanych stanach zdrowia (DC, HCC, przeszczep, po przeszczepie). Na rycinie zostało to oznaczone strzałkami w szarym kolorze (rycina 1).

Dane dotyczące skuteczności schematu SPR24 uzyskano wyłącznie w populacji osób bez CC. Przyjęto, że w populacji chorych z CC skuteczność dla tego schematu jest taka sama.

W modelu uwzględniono możliwości wystąpienia nawrotu wirusa.

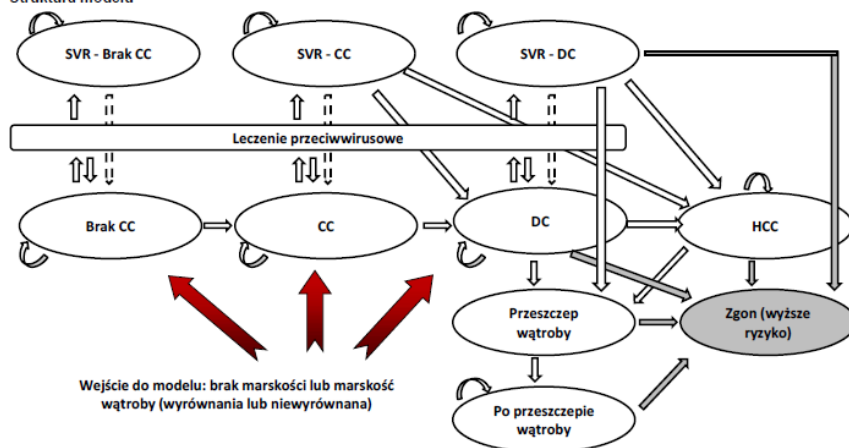
Stan zdrowia „niewyrównana marskość wątroby - DC” zawiera w sobie takie stany jak: wodobrzusze, encefalopatie wątrobowe oraz zespół wątrobowo-nerkowy.

Przeszczep wątroby jest możliwy ze stanu DC i HCC.

W trakcie trwania terapii przeciwwirusowej oraz w okresie oczekiwania na sprawdzenie odpowiedzi SVR nie następują zgony.

Rycina poniżej przedstawia schemat zasadniczej części modelu.

Rysunek 1.
Struktura modelu



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów (rozkład włóknienia wątroby, wiek, odsetek kobiet i mężczyzn, masa ciała) zaczerpnięto z badania Pierucuka 2016 dotyczącego pacjentów z nowozdiagnozowanym WZW C oraz na podstawie uśrednionych wartości z odnalezionych rejestrów i badań.

Szczegółowy dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.1. Charakterystyka populacji”.

Skuteczność kliniczna

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

Szczegółowy dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.2. Efektywność interwencji”.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały koszty tj. koszty terapii przeciwwirusowej (Epclusa (VEL/SOF), Sovaldi (SOF), Viekirax (OBV/PTV/r), Rebetol, Copegus (RBV), Pagasys, Pegintron (PegIFN α), koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych i koszty stanów zdrowia.

Koszty leków bez uwzględnienia RSS (Viekirax, rybawiryna, interferon pegylowany) zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. oraz na podstawie komunikatu DGL i danych z przetargów w wariantach z RSS. Ceny preparatów Sovaldi i Epclusa uzyskano od wnioskodawcy. Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia szacowano na podstawie katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.). W tabeli 48 przedstawiono całkowite koszty porównywanych schematów.

Tabela 48. Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

Terapia	Czas trwania terapii	Całkowity koszt leków [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
VEL/SOF	12 tygodni		

Terapia	Czas trwania terapii	Całkowity koszt leków [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
VEL/SOF + RBV	12 tygodni		
OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni	35 850,60 zł	169 246,89 zł
SOF + RBV	12 tygodni		202 529,66 zł
SOF + RBV	24 tygodnie		405 059,32 zł
SOF + PegIFN + RBV	12 tygodni		205 802,88 zł
SOF + PegIFN + RBV	24 tygodnie		411 605,76 zł

Koszty działań niepożądanych (anemia, depresja, nudności, neutropenia, wymioty) oraz stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (patrz rycina 1 - rozdział „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy”) ustalono w oparciu o analizy ekonomiczne dla preparatu Incivo z 2012 i Adcetris z 2015 oraz na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012.

Szczegółowy dane dotyczące kosztów działań niepożądanych i stanów zdrowia przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.8. Koszty”.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia wnioskodawca przeprowadził systematyczne przeszukania baz danych Medline oraz CEAR. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano dane z badania Wright 2006. Publikacja Wright 2006 stanowi raport HTA, którego celem była ocena opłacalności terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z terapią objawową. Przyjęte w nim wartości użyteczności dotyczyły wszystkich stanów zdrowia przyjętych w modelu analizy, jednocześnie zostały ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D i uznane za najbardziej wiarygodne.

Tabela 49. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z WZW C - dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 (scenariusz 12a)	Pol 2015 (scenariusz 12b)
Brak CC	0,715a	0,760	0,800d
CC	0,550	0,740	0,670e
DC	0,450	0,660	0,510
SVR (wzrost użyteczności)	0,055b	0,070	0,130f
HCC	0,450	0,650	0,510
Przeszczep	0,450	0,690	0,460
Po przeszczepie	0,670	0,690c	0,800

a) średnia dla stanów łagodne / umiarkowane WZW C; b) średnia różnicy pomiędzy stanami SVR łagodne / umiarkowane WZW C a łagodne / umiarkowane WZW C; c) założenie; d) średnia ze stanów F0-F1 / F2; e) na podstawie stanu F3-F4; f) na podstawie różnicy między stanami SVR po F0-F1 a F0-F1;

W wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zmian wartości użyteczności związanych z leczeniem.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR12, określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności w trakcie analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność dla wszystkich z uwzględnionych interwencji. W związku z tym wyniki w zakresie SVR dla porównywanych terapii ustalono w niniejszej analizie na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których je oceniono. Zrezygnowano tym samym z przeprowadzenia porównania opartego na pomiarze względnej efektywności terapii. Należy jednak nadmienić, że odsetki pacjentów uzyskujących SVR uwzględnione w niniejszej analizie dla ocenianych

interwencji zostały wyznaczone w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających odpowiednie kryteria włączenia ustalone w analizie efektywności klinicznej (best available evidence).

- Efektywność ocenianych interwencji oceniono na podstawie punktu końcowego SVR po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego (dotyczy schematów obecnie refundowanych) ostatnia ocena skuteczności powinna mieć miejsce w 24 tygodniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, można utożsamiać te punkty końcowe.
- Zgodnie z polskimi badaniami wprowadzenie do programu lekowego terapii bezinterferonowych w znacznym stopniu wpłynęło na charakterystykę pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy rozpoczynają leczenie (wzrost odsetka osób z CC, wyższy wiek). W dłuższej perspektywie możliwe jest zatem, że charakterystyka przeciętnego pacjenta ulegnie zmianie. W niniejszej analizie uznano za zasadne uwzględnienie tych zmian i charakterystykę pacjentów tam gdzie było to możliwe, przyjęto na podstawie badania Pierucka 2016 dotyczącego chorych z noworozpoznaniem zakażeniem. Ponadto pewnym ograniczeniem może być fakt, że większość badań na podstawie których analizowano charakterystykę pacjentów dotyczy chorych zakażonych HCV o genotypie 1.
- Prawdopodobieństwa progresji choroby oraz zgonu w związku z powikłaniami przewlekłego WZW C określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w znakomitej większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak specyficznych danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych dla Polski stanowi zatem ograniczenie opracowanej analizy. Ponadto w niniejszej analizie w wariancie podstawowym obliczeń nie różnicowano tempa naturalnej progresji choroby pomiędzy różne genotypy.
- Dane dotyczące częstości występowania ciężkich działań niepożądanych uwzględnionych w analizie są ograniczone. Jednocześnie koszt leczenia działań niepożądanych jest niewielki, a zatem ewentualne jego przeszacowanie lub niedoszacowanie będzie mieć znikomą wpływ zarówno na wyniki ilościowe jak i jakościowe.
- Nie odnaleziono polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Z tego względu wykorzystano wartości z badań zagranicznych.
- W wariancie analizy z uwzględnieniem RSS cenę preparatu Viekirax oraz zawierających interferon przyjęto na podstawie danych o przetargach lub na podstawie danych o wielkości sprzedaży i wartości refundacji. W rzeczywistości ceny te po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszty związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia określono na podstawie analizy kosztowej Kaczor 2012. Uwzględnione wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem na rok 2016. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Dodatkowo koszt stanu zdrowia dla pacjentów z SVR uzyskanym ze stanu DC oszacowano arbitralnie”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „5. Wyniki”.

Tabela 50. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SR12 w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 2. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie bezpośrednie na podstawie badania ASTRAL-2		
	VEL/SOF	SR12	Różnica VEL/SOF vs SR12
SVR	99,3%	93,9%	5,3%
QALY	14,52	14,35	0,16

Parametr	Porównanie bezpośrednie na podstawie badania ASTRAL-2		
	VEL/SOF	SR12	Różnica VEL/SOF vs SR12
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 2 (bez CC lub z CC)			
Koszty leczenia p-wirusowego			
Pozostałe koszty			
Całkowite koszty	226 030 ()	216 476 ()	19 554 ()
ICUR [PLN/QALY]	120 908 ()		

Odnaleziono jedno badanie RCT (ASTRAL-2) porównujące VEL/SOF z SR12 w populacji pacjentów z genotypem 2 z CC lub bez CC.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs SR12 wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: z RSS i 120 908 bez RSS.

Tabela 51. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SR24 i SPR12 w dożywnym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 3. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*			Porównanie bezpośrednie na podstawie badania ASTRAL-3		
	VEL/SOF	SPR12	Różnica VEL/SOF vs SPR12	VEL/SOF	SR24	Różnica VEL/SOF vs SR24
SVR	95,4%	92,1%	3,4%	95,3%	80,4%	14,9%
QALY	14,4	14,3	0,1	14,4	13,95	0,44
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 3 (bez CC lub z CC)						
Koszty leczenia p-wirusowego						
Pozostałe koszty						
Całkowite koszty	238 475 ()	221 322 ()	17 153 ()	238 914 ()	417 471 ()	-178 557 ()
ICUR [PLN/QALY]	167 834 ()			VEL/SOF dominuje		

*Badania dla VEL/SOF: ASTRAL-3, ASTRAL-5, POLARIS-2, POLARIS-3, Everson 2015, Pianko 2015; Badania dla SPR12: BOSON, ELECTRON, LONESTAR-2, Rodriguez- Torres 2015;

Odnaleziono jedno badanie RCT (ASTRAL-3) porównujące VEL/SOF z SR24 w populacji pacjentów z genotypem 3 z CC lub bez CC.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS) w przypadku porównania z SPR12, natomiast terapia VEL/SOF w porównaniu z terapią SR24 generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs SPR12 wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: z RSS i 167 834 bez RSS, natomiast w przypadku porównania VEL/SOF vs SR24, terapia VEL/SOF jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS).

Tabela 52. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF+RBV z SR24 i SPR12 w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 3. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*					
	VEL/SOF + RBV	SPR12	Różnica VEL/SOF + RBV vs SPR12	VEL/SOF + RBV	SR24	Różnica VEL/SOF + RBV vs SR24
SVR	96,2%	92,1%	4,1%	96,2%	80,4%	15,8%
QALY	9,26	9,12	0,13	9,26	8,79	0,47
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 3 (z CC)						
Koszty leczenia p-wirusowego	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty	303 468 (████████)	280 612 (████████)	22 856 (████████)	303 468 (████████)	475 624 (████████)	-172 156 (████████)
ICUR [PLN/QALY]	172 026 (████████)			VEL/SOF dominuje (████████)		

*Badania dla VEL/SOF + RBV: Pianko 2015; Badania dla SR24: ASTRAL-3; Badania dla SPR12: BOSON, ELECTRON, LONESTAR-2, Rodriguez-Torres 2015;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF+RBV z refundowanymi komparatorami (SPR12, SR24) w populacji pacjentów z genotypem 3 z CC. Dane dotyczące skuteczności klinicznej schematu SR24 uzyskano na podstawie badania ASTRAL-3. Do badania ASTRAL-3 włączono pacjentów z genotypem 3 bez CC lub z CC.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF+RBV w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (dla porównania z SPR12 z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS oraz dla porównania z SR24 z uwzględnieniem RSS), natomiast w porównaniu z terapią SR24 (w sytuacji nie uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF+RBV generuje mniejsze koszty.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+RBV vs SPR12 wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS i 172 026 bez RSS. W przypadku porównania VEL/SOF+RBV vs SR24, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą.

Tabela 53. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SR24 i SPR12 w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 4. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*				
	VEL/SOF	SR24	Różnica VEL/SOF vs SR24	SPR12	Różnica VEL/SOF vs SPR12
SVR	99%	90,3%	8,7%	91,2%	7,8%
QALY	14,51	14,25	0,26	14,27	0,24
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 (bez CC lub z CC)					
Koszty leczenia p-wirusowego	████████	████████	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty	236 239 (████████)	411 402 (████████)	-175 164 (████████)	221 868 (████████)	14 370 (████████)
ICUR [PLN/QALY]	VEL/SOF dominuje			60 615 (VEL/SOF dominuje)	

*Badanie dla VEL/SOF: ASTRAL-1, ASTRAL-5; Badania dla SR24: Doss 2015, Ruane 2015, PHOTON-2, Yakoot 2016; Badania dla SPR12: NEUTRINIO, C-EDGE H2H, Rodriguez-Torres 2015;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z genotypem 4 z CC lub bez CC.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (dla porównania z SR24 z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS oraz dla porównania z SPR12 z uwzględnieniem RSS) natomiast w porównaniu z terapią SPR12 (w sytuacji nie uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF generuje większe koszty.

Terapia VEL/SOF vs SR24 z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). W przypadku porównania VEL/SOF vs SPR12, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: 60 615 bez RSS, natomiast z uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą.

Tabela 54. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SPR24 i 2DR12 w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 4. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*				
	VEL/SOF	SPR24	Różnica VEL/SOF vs SPR24	2DR12	Różnica SPR24 vs 2DR12
SVR	99%	81,8%	17,2%	96,8%	2,2%
QALY	14,51	13,99	0,51	14,44	0,07
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 4 (bez CC lub z CC)					
Koszty leczenia p-wirusowego					
Pozostałe koszty					
Całkowite koszty	236 239 ()	403 633 ()	-167 394 ()	180 635 ()	55 603 ()
ICUR [PLN/QALY]	VEL/SOF dominuje			822 131 ()	

*Badanie dla VEL/SOF: ASTRAL-1, ASTRAL-5; Badania dla SPR24: ATOMIC; Badania dla 2DR12: PEARL-1, AGATE-I, AGATE-II;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z genotypem 4 z CC lub bez CC. Dane dotyczące skuteczności klinicznej schematu SPR24 uzyskano na podstawie badania ATOMIC. Do badania ATOMIC włączono pacjentów bez CC z genotypem 4 i 6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SPR24 i 2DR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (dla porównania z SPR24 z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS) natomiast w porównaniu z terapią 2DR12 (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF generuje większe koszty.

Terapia VEL/SOF vs SPR24 z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania VEL/SOF vs 2DR12, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: 822 131 bez RSS i () z RSS.

Tabela 55. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SR24, SPR24 i SPR12 w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z genotypem 5-6. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*						
	VEL/SOF	SR24	Różnica	SPR12	Różnica	SPR24	Różnica
SVR	98%	100%	-2%	100%	-2%	100%	-2%
QALY	14,48	14,54	-0,06	14,54	-0,06	14,54	-0,06
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent - genotyp 5-6 (bez CC lub z CC)							
Koszty leczenia p-wirusowego							
Pozostałe koszty							
Całkowite koszty	236 884 ()	405 451 ()	-168 567 ()	216 394 ()	20 490 ()	392 503 ()	-155 619 ()
ICUR [PLN/QALY]	2 675 765** (VEL/SOF zdominowana)			VEL/SOF zdominowana		2 470 233** ()**	

*Badanie dla VEL/SOF: ASTRAL-1; Badanie dla SR24: Lai 2016; Badanie dla SPR12: NEUTRINIO; Badanie dla SPR24: ATOMIC;
 **Interwencja VEL/SOF jest tańsza oraz mniej skuteczna, także uzyskany wynik należy interpretować jako koszty za utracone QALY;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z genotypem 5-6 z CC lub bez CC. Dane dotyczące skuteczności klinicznej schematu SPR24 uzyskano na podstawie badania ATOMIC. Do badania ATOMIC włączono pacjentów bez CC z genotypem 4 i 6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (dla porównania z SPR12 z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS oraz dla porównania z SR24 z uwzględnieniem RSS) natomiast w porównaniu z terapią SPR24 (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF generuje mniejsze koszty.

Terapia VEL/SOF vs SR24 z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią zdominowaną (z uwzględnieniem RSS), natomiast w wariancie bez RSS ICUR dla porównania VEL/SOF vs SR24 z perspektywa NFZ + pacjent, wyniósł 2 675 765 QALY/PLN, (co należy interpretować jako oszczędności, związane z zastosowaniem terapii VEL/SOF zamiast SR24, wynoszące 2 675 765 PLN za utracone QALY). Terapia VEL/SOF vs SPR12, jest terapią zdominowaną (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania VEL/SOF vs SPR24, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywy NFZ + pacjent: 2 470 233 bez RSS i [] z RSS (co należy interpretować jako oszczędności za utracone QALY, związane z zastosowaniem terapii VEL/SOF zamiast SPR24).

Tabela 56. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF z SR12 i SR24 w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z DC z genotypem 2-6. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie*				
	VEL/SOF + RBV	SR12	Różnica VEL/SOF + RBV vs SR12	SR24	Różnica VEL/SOF + RBV vs SR24
SVR	89,5%	66,7%	22,8%	80,7%	8,8%
QALY	5,28	4,8	0,49	5,14	0,14
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent z DC (genotyp 2-6)					
Koszty leczenia p-wirusowego	[]	[]	[]	[]	[]
Pozostałe koszty	[]	[]	[]	[]	[]
Całkowite koszty	373 719 ([])	348 772 ([])	24 947 ([])	542 680 ([])	-168 961 ([])
ICUR [PLN/QALY]	51 360 ([])			VEL/SOF dominuje ([])	

*Badanie dla VEL/SOF+RBV: ASTRAL-4; Badania dla SR24: Maan 2016, Rabatin 2015, Sood 2017; Badanie dla SR12: Backus 2015, Maan 2016, Rabatin 2015;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF+RBV z refundowanymi komparatorami w populacji pacjentów z DC z genotypem 2-6. Skuteczność kliniczna schematu VEL/SOF + RBV w populacji pacjentów z DC została oceniona w badaniu ASTRAL-4. Do badania włączono osoby z DC z genotypem od 2 do 4. W przypadku komparatorów dostępne były dane dla schematu SR12 ocenionego u chorych z DC z genotypem 2 oraz dla schematu SR24 u chorych z DC z genotypem 3-4.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF+RBV w porównaniu z terapią SR24 i SR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (dla porównania z SR12 z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS oraz dla porównania z SR24 z uwzględnieniem RSS) natomiast w porównaniu z terapią SR24 (bez uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF+RBV generuje mniejsze koszty.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+RBV vs SR12 wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [] z RSS i 51 360 bez RSS. W przypadku porównania VEL/SOF+RBV vs SR24, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą.

Wnioskodawca oprócz wyników dla pojedynczych porównań w analizie ekonomicznej wyznaczył również uśrednione wyniki w obrębie całej populacji docelowej analizy. Tabela 57 przedstawia średnie wyniki dla porównania VEL/SOF+/-RBV względem terapii alternatywnej stosowanej w genotypach 2-6.

Tabela 57. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii VEL/SOF +/-RBV z terapią alternatywną w dożywotnim horyzoncie czasowym w docelowej populacji pacjentów (uśrednione wyniki). Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Parametr	Bez populacji z DC			Z populacją z DC		
	VEL/SOF +/-RBV	Terapia alternatywna	Różnica	VEL/SOF +/-RBV	Terapia alternatywna	Różnica
SVR	97%	91%	6%	96,5%	89,6%	6,9%
QALY	14,2	14,02	0,18	13,53	13,34	0,19
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent – populacja docelowa (ważone wyniki oceny klinicznej dla porównania ze schematami stosowanymi w genotypach 2-6)						
Koszty leczenia p-wirusowego						
Pozostałe koszty						
Całkowite koszty	240 668 ()	260 072 ()	-19 403 ()	250 720 ()	269 505 ()	-18 784 ()
ICUR [PLN/QALY]	VEL/SOF dominuje ()			VEL/SOF dominuje ()		

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF+/-RBV w porównaniu z terapią alternatywną pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (przy uwzględnieniu RSS w populacji z DC jak i bez DC) natomiast (bez uwzględnienia RSS) terapia VEL/SOF+/-RBV generuje mniejsze koszty.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów bez DC, wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: () z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W przypadku porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów z DC, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: () z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy zostały przedstawione w poniższej tabeli. W AK wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem, w związku z czym wyznaczono także współczynniki CUR.

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

Tabela 58. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent), w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

VEL/SOF ± RBV vs komparator	Cena progowa	
	ICUR	CUR
Genotyp 2		
SR12	()	61 450,38 ()
Genotyp 3		
SPR12	()	61 907,2 ()

¹ 130 002 zł

SR24		122 991,63 ()
Genotyp 3 (CC)		
SPR12		60 982,76 ()
SR24		124 542,82 ()
Geotyp 4		
SR24		120 380,04 ()
SPR12		63 355,92 ()
SPR24		120 241,46 ()
2DR12		50 348,57 ()
Genotyp 5-6		
SR24		115 702,99 ()
SPR12		60 186,25 ()
SPR24		111 900,34 ()
DC genotyp 2-6		
SR12		69 6341,55 ()
SR24		122 167,30 ()
Populacja średnia (opcja bez DC oraz z DC)		
Terapia alternatywna		73 485,8 ()
		73 875,08 ()

Cena zbytu netto produktu leczniczego Epclusa, zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi () PLN.

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości terapii VEL/SOF nad terapią SR24 i SR12 odpowiednio w populacji pacjentów z HCV z genotypem 3 (bez CC lub z CC) i genotyp 2 (bez CC lub z CC). Dla pozostałych analizowanych subpopulacji (genotyp 3 z CC, genotyp 4 bez CC lub z CC, genotyp 5-6 bez CC lub z CC, DC z genotypem 2-6) w związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii VEL/SOF nad terapią alternatywną, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

PSA - Wyniki

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

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

Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (ograniczone do prawdopodobieństwa uzyskania opłacalności) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 59. Wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – prawdopodobieństwo opłacalności terapii VEL/SOF +/- RBV. W nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Populacja	Interwencja	Perspektywa NFZ + pacjent
Genotyp 2	SR12	53,90% ()
Genotyp 3	SPR12	32,20% ()
	SR24	100,00% ()

Genotyp 3 z CC	SPR12	45,70% ()
	SR24	100,00% ()
Genotyp 4	SR24	100,00% ()
	SPR12	77,70% ()
	SPR24	100,00% ()
	2DR12	0,00% ()
Genotyp 5-6	SR24	100,00% ()
	SPR12	0,00% ()
	SPR24	100,00% ()
DC	SR12	91,20% ()
	SR24	100,00% ()

Prawdopodobieństwo uzyskania opłacalności dla terapii VEL/SOF +/-RBV (z uwzględnieniem RSS) wynoszące poniżej 50% zaobserwowano dla następujących subpopulacji:

- Genotyp 4 dla porównania z 2DR12,
- Genotyp 5-6 dla porównania z SR24 i SPR12/24.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: struktura zwłóknienia wątroby (scenariusz 1), wiek pacjenta (scenariusz 2), prawdopodobieństwo progresji: brak CC -> CC (scenariusz 3a, 3b, 3c), prawdopodobieństwo progresji: CC -> DC (scenariusze 4a, 4b), prawdopodobieństwo progresji: CC -> HCC (scenariusze 5a, 5b), prawdopodobieństwo progresji: DC -> HCC (scenariusze 6a, 6b), prawdopodobieństwo przeszczepu (scenariusze 7a, 7b), prawdopodobieństwo reinfekcji (scenariusze 8a, 8b), prawdopodobieństwo zgonu ze stanu DC/HCC/LT (scenariusze 9, 10, 11), użyteczność stanów zdrowia (scenariusz 12a, 12b, 13), koszty stanów zdrowia (scenariusz 14a, 14b), horyzont czasowy (scenariusz 15), stopy dyskontowe (scenariusz 16a, 16b, 16c).

Analizowano scenariusze, w których terapia VEL/SOF +/-RBV z technologii opłacalnej staje się technologią nieopłacalną (ICUR > 3xPKB per capita) lub zdominowaną. Analizowano wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS, pozostałe wyniki znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „7. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI”.

Dla populacji pacjentów z HCV z genotypem 2, 3, 4 oraz populacji docelowej (uśrednione wartości) żaden z analizowanych scenariuszy nie prowadził do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej (rozumianej jako zmiana z technologii opłacalnej na technologie nieopłacalną lub zdominowaną).

Natomiast do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności w stosunku do analizy podstawowej (rozumianej jako zmiana z technologii opłacalnej na technologie nieopłacalną lub zdominowaną) doszło w przypadku testowania:

- scenariusz 13 (uwzględnienie użyteczności związanej z terapią) dla porównania VEL/SOF vs SPR24 w populacji pacjentów z GT5-6,
- scenariusz 15 (horyzont czasowy – do ukończenia 60 r.ż. przez pacjentów z populacji docelowej) dla porównania VEL/SOF + RBV vs SR24/SR12 w populacji pacjentów z DC z genotypem 2-6.

Wyniki analizy wrażliwości świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej (wykazano wysoką stabilność wyników).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. 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	Populacja została określona zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ (ICD-10 B 18.2)”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Dawkowanie i sposób podawania zgodny z zapisami ChPL Epclusa. Nie uwzględniono schematu dawkowania: Epclusa + rybawiryna przez 24 tygodnie, stosowanego w subpopulacji pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem, patrz uwagi w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu”
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparatory w AE są spójne z komparatorami przyjętymi w pozostałych analizach wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Epclusa z preparatem Zepatier (grazoprewir/e baswir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej oraz rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
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?		Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Pacjenci wchodzą do modelu w wieku 44,4 i 58 lat (odpowiednio w populacji bez DC i z DC) i są obserwowani do ukończenia 100. roku życia. W zbliżonym pod względem struktury i przyjętych założeń modelu ekonomicznym ocenianym przez NICE i AWTC, modelowanie przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w modelu ocenianym przez CADTH włączano pacjentów w wieku 50 lat i pozostawali oni w modelu do osiągnięcia 80 roku życia. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił oszacowania dla horyzontu czasowego, w którym pacjenci analizowani są w modelu do ukończenia 60 lat. Przekłada się to na horyzont czasowy równy ok. 14,6 lat dla pacjentów bez / z wyrównaną marskością oraz ok. 2 lata dla pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (scenariusz 15).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	W analizie przeprowadzono analizę jednokierunkową i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy: „jest ocena opłacalności preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem o genotypach 2–6 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

Model

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Uwzględnione w modelu stany zdrowotne oraz możliwe przejścia między stanami dobrze symulują naturalny przebieg HCV. Wyjątkiem jest nieuwzględnienie w modelu oceny efektywności leczenia na podstawie punktu końcowego SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego (dla terapii bezinterferonowych) ostatnia ocena skuteczności powinna mieć miejsce w 24 tygodniu.

Struktura modelu jest zbliżona do struktur modeli ekonomicznych dla HCV wcześniej ocenianych w AOTMiT. Brak możliwości przeprowadzania szczegółowej analizy porównawczej modelu (struktura, dane wejściowe, kluczowe założenia) w odniesieniu do modeli ocenianych przez agencje HTA (NICE, CADTH, SMC, AWTTTC). Dane zawarte w rekomendacjach NICE, CADTH, SMC i AWTTTC są niewystraszające do przeprowadzenia porównania modeli.

Modelowanym efektem klinicznym jest SVR. Model zakłada, że u pacjenta z trwałą odpowiedzią wirusologiczną bez marskości wątroby nie rozwinie się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość wątroby i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych którzy nie osiągnęli SVR oraz osiągających SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekomensacji marskości. Przejście pacjenta do stanu rak wątrobowokomórkowy i niewyrównana marskość wątroby koreluje z większym prawdopodobieństwem wystąpienia przeszczepu wątroby.

W związku z czym różnice w skuteczności porównywanych interwencji w zakresie SVR będą miały wpływ na różnice w kosztach leczenia późnych powikłań WZW C (rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby), w jakości życia pacjentów oraz ich przeżycia.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w modelu ryzyko wystąpienia reinfekcji u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie („SVR – Brak CC”, „SVR – CC”, „SVR – DC”) powołując się na wyniki przeglądu systematycznego Ng 2011.

Horyzont

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (55,6 i 42 lata odpowiednio w populacji bez DC i z DC). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących terapii bezinterferonowych w HCV (wyjątek np.: stanowi model oceniany przez CADTH gdzie pacjenci byli analizowani w modelu do osiągnięcia 80 roku życia, czyli 30 letnim horyzoncie czasowym).

Według wnioskodawcy różnice w skuteczności ocenianych interwencji (SVR12) mające wpływ na wystąpienie odległych powikłań zagrażających życiu (niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i generujących wysokie koszty leczenia (przeszczepienie wątroby) uzasadniają dożywotni horyzont czasowy

Dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji albo gdy brak dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. Należy podkreślić, że w ocenianej analizie ekonomicznej modelowanym efektem klinicznym była trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12).

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem w populacji pacjentów z HCV z: genotypem 3 z CC, genotypem 4 bez CC lub z CC, genotypem 5-6 bez CC lub z CC, DC z genotypem 2-6), co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych wnioskodawca przyjął wyniki 9 badań oceniających VEL/SOF oraz 22 badań oceniających terapie alternatywne, na podstawie których opracowano zestawienie bezwzględnych wartości efektywności klinicznej. W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Wyniki przedstawiono osobno dla każdego z genotypu oraz przy uwzględnieniu stopnia marskości wątroby pacjenta (bez CC lub z CC lub DC). Wnioskodawca przedstawił tylko dwa badania randomizowane porównujące terapię VEL/SOF z aktualnie refundowanymi komparatorem (badanie ASTRAL-2 i ASTRAL-3) Brak jest aktualnie publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię w wybranych subpopulacjach (genotypem 3 z CC, genotypem 4, genotypem 5-6, DC z genotypem 2-6), a także brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W ramach tabelarycznego zestawienia wyników wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie różnicy jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej dla wyżej wymienionych subpopulacji.

Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat skuteczności klinicznej terapii VEL/SOF u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie innym schematem zawierającym inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem.

Biorąc pod uwagę, że aktualne zapisy programu nie wykluczają powtórnej włączenia do programu z powodu braku skuteczności wcześniejszej terapii bezinterferonowej oraz refundację terapii bezinterferonowych zawierających inhibitory NS5A (Harvoni (SOF/LDV), Viekirax (OBV/PTV/r), Daklinza (DCV), Zepatier (GZR/EBR)) nie można wykluczyć sytuacji, w której pacjenci po niepowodzeniu terapii zawierającej NS5A też będą kwalifikowani do leczenia terapią VEL/SOF. Należałoby taki scenariusz przeanalizować w analizie ekonomicznej zakładając sugerowany w ChPL 24-tygodniowy schemat leczenia.

Skuteczność kliniczną (odsetek pacjentów z SVR12) testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. W modelu dla odsetków pacjentów uzyskujących SVR12 przyjęto rozkład beta, rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale od 0 do 1.

Analiza wrażliwości

Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki (koszty stanów zdrowia) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zmianę parametrów użyteczności, prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu, charakterystykę populacji docelowej (struktura zwłóknienia wątroby, wiek pacjentów) oraz horyzont czasowy analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu opisał proces walidacji wewnętrznej, zewnętrznej i konwergencji.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej modelu, została ona przeprowadzona przez firmę (MAPI) tworzącą pierwotny model. Dodatkowo przeprowadzono walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników czterech analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypach 2-6 (NICE TA430, SMC 1195/16, CADTH 2016 oraz AWTTTC 2417 - AWMSG). W publikacji NICE, SMC, CADTH, AWTTTC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. W analizach ocenianych przez NICE, SMC i AWTTTC zastosowano dożywni horyzont analiz, natomiast w analizie ocenianej przez CADTH modelowanie przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym. Komparatory dla omawianej interwencji różnił się w zależności od genotypu i poziomu niewydolności wątroby. Zdaniem wnioskodawcy przeprowadzona walidacja wskazuje, że podejście przyjęte w analizie ekonomicznej nie prowadzi do

faworyzowania ocenianej technologii. Szczegółowe zestawienie wszystkich wyników zostało przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej modelu, wnioskodawca odniósł się do wyników dwóch badań obserwacyjnych przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z GT3 i z GT1/4 (Vermeiren 2017 i AMBER).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów bez DC, wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W przypadku porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów z DC, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą.

Wyniki analizy wrażliwości świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej.

Agencje HTA w swoich raportach (NICE TA430, SMC 1195/16, CADTH 2016 oraz AWTTTC 2417 - AWMSG) podkreślają, że podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest implementacja do modelu danych o skuteczności klinicznej z porównań naiwnych oraz z badań wykonanych na małych populacjach (subpopulacje GT 4, 5 i 6).

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

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa (sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypach 2–6 w ramach programu lekowego B.71

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażeni wirusem o genotypach od 2 do 6.

Horyzont czasowy analizy

Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową u pacjentów o genotypach 2 do 6.

Struktura i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu

Założono stopniowy wzrost rozpowszechnienia SOF/VEL scenariuszu nowym, przy założeniu, że pod koniec trzeciego roku analizy SOF/VEL będzie stosowany przez jedną trzecią pacjentów z populacji o genotypie 4 oraz przez połowę pacjentów z populacji o genotypach 2, 3, 5 oraz 6. Dodatkowo założono, że SOF/VEL zastępować będzie dostępne preparaty równomiernie do ich aktualnych udziałów.

Tabela 61. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Genotyp	Scenariusz istniejący			
	OBV/PTV/r + RBV	SOF + RBV	SOF + RBV + PegIFN α	SOF/VEL
2	-	100,00%	-	0%
3	-	31,26%	68,74%	0%
4	58,60%	13,26%	29,15%	0%
5	-	31,26%	68,74%	0%
6	-	31,26%	68,74%	0%

Tabela 62. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Genotyp	Terapia	2018	2019	2020
2	SOF + RBV	76,76%	59,54%	52,40%
	SOF/VEL	23,24%	40,46%	47,60%
3	SOF + RBV	24,00%	18,61%	16,38%
	SOF + RBV + PegIFN	52,76%	40,93%	36,02%
	SOF/VEL	23,24%	40,46%	47,60%
4	SOF + RBV	11,02%	9,52%	8,90%
	SOF + RBV + PegIFN	24,23%	20,94%	19,57%
	OMB/PAR/RIT + RBV	49,26%	42,57%	39,79%
	SOF/VEL	15,49%	26,97%	31,73%
5	SOF + RBV	24,00%	18,61%	16,38%
	SOF + RBV + PegIFN	52,76%	40,93%	36,02%
	SOF/VEL	23,24%	40,46%	47,60%
6	SOF + RBV	24,00%	18,61%	16,38%
	SOF + RBV + PegIFN	52,76%	40,93%	36,02%
	SOF/VEL	23,24%	40,46%	47,60%

Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie uwzględniono scenariusz najbardziej prawdopodobny oraz scenariusze minimalny i maksymalny, w których uwzględniono skrajne założenia dotyczące liczebności populacji.

W wariacie minimalnym uwzględniono liczbę pacjentów z populacji docelowej wyznaczonej dla 2016 roku na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych. W tym wariacie rozważono również, że od 2017 roku nie będzie już pacjentów leczonych terapiami interferonowymi. W wariacie maksymalnym rozważono wariant, w którym w 2017 roku nie będzie pacjentów leczonych w ramach programu B.2. Jest to wariant maksymalny populacji docelowej ze względu na wyniki analizy.

Analiza wrażliwości

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2017	2018	2019
Liczebność populacji docelowej	Wariant A1 (maksymalny)*	2 099	2 350	2 600
	Wariant A2 (minimalny)	1 500	1 749	1 974
Struktura włókienia wątroby wśród pacjentów z pWZW-C	Wariant B1	Flisiak 2016		
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych	Wariant C1	W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy		
	Wariant C2	W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy		
Schemat stosowany z interwencją w GT3	D1	Wszyscy pacjenci zakażeni GT3 z marskością stosują SOF/VEL+RBV		
Koszt interferonów	Wariant E1	RSS – 747,39 zł / bez RSS – 850,50 zł		
Koszty stanów zdrowia	Wariant F1	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej		
	Wariant F2			

* Wariant A1 nie różni się w liczebności populacji docelowej od wariantu podstawowego, jednak w obu wariantach rozważamy różne liczebności pacjentów leczonych bezinterferonowo, a tylko liczebność pacjentów leczona bezinterferonowo wpływa na wyniki analizy.

Dodatkowe założenia analizy

- W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego, włączani są do terapii równomiernie w ciągu roku, tj. na początku każdego cyklu w ciągu roku leczenie rozpoczyna taka sama liczba pacjentów. Długość jednego cyklu w analizie przyjęto jako 4 tygodnie.
- Z uwagi na wysoką skuteczność bezinterferonowych terapii przeciwwirusowych w obliczeniach analizy przyjęto, że pacjenci nie przerywają rozpoczętego leczenia – otrzymują pełną terapię zgodnie z czasem określonym w programie lekowym / charakterystyce produktu leczniczego. Po zakończeniu leczenia poszczególnymi preparatami przeciwwirusowymi w analizie uwzględniono dodatkowo okres 24-tygodniowego oczekiwania na sprawdzenie uzyskanej odpowiedzi SVR. Zgodnie z zapisami programu lekowego jako sukces zastosowanej terapii zdefiniowano uzyskanie SVR24 (niewykrywalne HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia terapii). W analizie przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, choroba została wyleczona i nie nastąpi jej nawrót.
- W analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz. Nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku przerwania czy niepowodzenia leczenia.
- W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej nie będzie stosowana terapia trójlekowa z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z interferonami i RBV oraz dwulekowe terapie interferonowe. Powodem nieuwzględnienia powyższych terapii w analizę jest ich niższa skuteczność w porównaniu do terapii bezinterferonowych oraz aktualna sprzedaż tych leków – od momentu wprowadzenia terapii bezinterferonowych, poziom sprzedaży SMV jest niski.
- W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej (w tym pacjenci zakażeni GT3 z marskością) stosują SOF/VEL w monoterapii. W celu szerokiego zbadania wpływu nieuwzględnienia stosowania terapii skojarzonej SOF/VEL+RBV na budżet, przeprowadzono dodatkowe obliczenia (w ramach analizy wrażliwości, wariant D) przy założeniu, że wszyscy pacjenci zakażeni GT3 z marskością wątroby stosują SOF/VEL+RBV.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018-2020. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT2-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Tabela 63. Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w latach 2012-2016

Rok realizacji	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)	Łącznie
2012	5 013	-	5 103
2013	7 130	-	7 130
2014	7 350	-	7 350
2015	6 773	2 641	9 414
2016	3 883	9 873	13 756

Na podstawie raportowanych danych NFZ obliczono, że łącznie w programach lekowych leczenia przewlekłego WZW- C w 2016 roku leczonych było 13 756 chorych. Ponadto na podstawie liczby zrefundowanych opakowań preparatów bezinterferonowych stosowanych w leczeniu WZW C oraz danych epidemiologicznych, powyższych oszacowań szacowano, że łączny udział pacjentów z genotypem 1 HCV wśród leczonych pacjentów wynosi 87,2%, natomiast pacjenci o genotypach 2-6 stanowią 12,8%.

Tabela 64. Oszacowany rozkład na genotypy HCV uwzględniony w analizie

Rozpowszechnienie genotypu						
1a	1b	2	3	4	5	6
3,03%	84,17%	0,18%	7,32%	5,26%	0,01%	0,03%

Na podstawie zaobserwowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia pWZW-C w latach 2012–2016, przyjęto założenie utrzymania wzrostu w kolejnych latach (2017-2020). Wyniki prognozy liniowej dla liczby pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy zestawiono w poniższej tabeli

Tabela 65. Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ w kolejnych latach

Rok	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów	14 428	16 387	18 346	20 305
Populacja docelowa (GT2-6)	1 848	2 099	2 350	2 600

Następnie oszacowaną liczbę pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach odniesiono do całkowitej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo otrzymując podział pacjentów na leczonych terapiami interferonowymi oraz bezinterferonowymi.

Tabela 66. Liczebność populacji docelowej w podziale na pacjentów leczonych terapiami bezinterferonowymi i interferonowymi w scenariuszu nowym

Parametr	2018	2019	2020
Populacja docelowa	2 099	2 350	2 600
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT2-6 leczeni interferonowo	163	94	54
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT2-6 leczeni bezinterferonowo, w tym:	1 935	2 256	2 547
Leczeni SOF/VEL*	388	788	1 046
Leczeni pozostałymi schematami*	1 547	1 468	1 501

* Wartości dla scenariusza nowego. W scenariuszu istniejącym brak jest pacjentów stosujących schemat SOF/VEL.

Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Tabela 67. Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
SOF/VEL	1 tabl. / doba			-
SOF	1 tabl. / doba		16 443,00 zł	z RSS tylko pierwsze 12 tyg. terapii
OBV/PTV/r	2 tabl. / doba	2 987,56 zł	14 103,91 zł	-
RBV	1097 mg / doba	433,47 zł		w skojarzeniu z SOF
	-	0,00 zł		w skojarzeniu z OBV/PTV/r oraz PegIFN
PegIFN-α2a	180 µg / tydz.	747,93 zł	850,50 zł	Analiza wrażliwości
PegIFN-α2b	113,39 µg / tydz.	666,49 zł	707,24 zł	Analiza podstawowa

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (2018)	II rok (2019)	III rok (2020)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	16 387	18 346	20 305
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	2 099 (1 565 - 2 099)	2 350 (1 749 - 2 350)	2 600 (1 974 - 2 600)

* Pacjenci z WZW-C z genotypami 1-6

** Pacjenci z WZW-C z genotypami 2-6

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Scenariusz istniejący			
	2018	2019	2020
SOF/VEL			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Łączny koszt	467 181 195 zł ()	549 527 567 zł ()	623 784 594 zł ()
Scenariusz nowy			
	2018	2019	2020
SOF/VEL			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Łączny koszt	463 172 872 zł ()	536 083 555 zł ()	602 169 799 zł ()
Wydatki inkrementalne			
	2018	2019	2020
SOF/VEL			
Pozostałe schematy			
Koszt monitorowania			
Koszty stanów zdrowia			
Koszty leczenia działań niepożądanych			
Łączny koszt	-4 008 323 zł ()	-13 444 012 zł ()	-21 614 795 zł ()

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Eplusa w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 2-6 leczonych bezinterferonowo, w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, wyniesie około () w roku 2018, () w roku 2019 oraz () w roku 2020.

Prognozowane całkowite oszczędności płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Eplusa w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 2-6 leczonych bezinterferonowo, w przypadku

braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, wyniosą około 4,00 mln zł w roku 2018, 13,44 mln zł w roku 2019 oraz 21,61 mln zł w roku 2020.

Oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie nieuwzględniającym RSS wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 6.1.1. *Opis modelu wnioskodawcy*). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariantcie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 70. 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	Oszacowania oparto na podstawie danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW-C w latach 2012–2016 oraz danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypu WZW-C w populacji pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	3 letni horyzont czasowy
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	Założenia dotyczące komparatorów są zgodne w analizach, jednakże wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich dostępnych schematów stosowanych aktualnie w leczeniu WZW-C.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wariant minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W scenariuszu nowym i istniejącym nie uwzględniono udziałów schematu SOF + RBV + PegIFNa u pacjentów z genotypem 2. Zgodnie z zapisami programu lekowego, schemat SOF+RBV + PegIFNa stosowany jest u pacjentów z genotypami 2-6. Nie uwzględniono ponadto udziałów bezinterferonowej terapii lekiem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) finansowanym ze środków publicznych u pacjentów z genotypem 4.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia SOF/VEL, które zarówno w opinii Wnioskodawcy jak i Agencji, należy uznać jako niepewne. Potwierdzają to

wyniki analizy wrażliwości (wariant C1 oraz C2, rozdział 6.3.2. *Wyniki analiz wrażliwości*), wskazujące na znaczne odchylenia od wariantu podstawowego.

W analizie wnioskodawcy nie rozważano wariantu, w którym uwzględniono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem (populacja wyszczególniona w ChPL).

Liczebność pacjentów w latach 2017-2020 została przez wnioskodawcę oszacowana na podstawie zaobserwowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW-C w latach 2012–2016. Wiarygodność obliczeń wnioskodawcy potwierdziły aktualne dane uzyskane od NFZ, które wskazały, że od stycznia do września 2017 leczonych w ramach programów lekowych było 11 413 pacjentów z przewlekłym WZW-C, natomiast wg oszacowań wnioskodawcy w 2017 r. w programach B.2 i B.71 leczono 14 428 pacjentów.

Oszacowania ekspertów klinicznych wskazały na większą rozbieżność oszacowań. Liczebność chorych z WZW-C z genotypem 2-6 szacowano na 4,5 tys. – 28, 5 tys.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 71. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika bez RSS			Inkrementalne wydatki płatnika z RSS		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-4,01	-13,44	-21,61			
Wariant A1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-4,35	-14,23	-22,29			
Wariant A2	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-3,11	-10,42	-16,75			
Wariant B1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-4,00	-13,42	-21,58			
Wariant C1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	61,05	76,19	86,11			
Wariant C2	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-224,37	-377,68	-431,00			
Wariant D1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-3,91	-13,23	-21,32			
Wariant E1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-4,35	-14,16	-22,59			
Wariant F1	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-3,97	-13,44	-21,72			
Wariant F2	Wydatki na terapię SOF/VEL						
	Wydatki całkowite	-4,01	-13,44	-21,60			

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii SOF/VEL (wariant C1 oraz C2) oraz liczebności pacjentów z pWZW-C (wariant A2). Uwzględniając wariant C1 (scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych natomiast w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z

wykorzystaniem SOF/VEL), wydatki płatnika [redacted] (w pierwszym roku analizy) oraz [redacted] w drugim oraz trzecim roku analizy.

Uwzględniając wariant C2 (scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych, natomiast w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem SOF/VEL), wydatki płatnika [redacted] (w pierwszym roku analizy) oraz około [redacted] w drugim oraz trzecim roku analizy. Zakładając najmniejsze oszacowanie liczebności populacji pacjentów z pWZW-C (wariant A2) wydatki zmniejszą się o [redacted] w każdym roku analizy. Scenariusz C1 stanowi wariant maksymalny analizy zaś scenariusz B2 to wariant minimalny analizy.

W opcji bez RSS, przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem SOF/VEL (wariant C2) oszczędności płatnika wzrosną 56-krotnie (w pierwszym roku analizy) oraz 28-krotnie i 20-krotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio.

Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem SOF/VEL (wariant C1) nastąpi jakościowa zmiana wyników – pojawią się wydatki po stronie płatnika / płatnika i pacjentów. Scenariusz C1 stanowi wariant maksymalny analizy zaś scenariusz C2 to wariant minimalny analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa (sofosbuvir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypach 2–6 w ramach programu lekowego B.71. W analizie uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C przez jedną trzecią pacjentów z populacji o genotypie 4 oraz przez połowę pacjentów z populacji o genotypach 2, 3, 5 oraz 6 (pod koniec 3 roku analizy).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2020. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT2-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Epclusa w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 2-6 leczonych bezinterferonowo związane będzie z:

- prognozowanym wzrostem wydatków w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [redacted].
- prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Epclusa w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około 4,00 mln zł w roku 2018, 13,44 mln zł w roku 2019 oraz 21,61 mln zł w roku 2020.

Oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie nieuwzględniającym RSS wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 6.1.1. *Opis modelu wnioskodawcy*). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariantcie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa (sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypach 2-6 w ramach programu lekowego.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie limitu finansowania w następującej grupie limitowej:

- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych).

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w ramach tych samych grup limitowych.

W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanych grup limitowych, w pierwszym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres luty 2017–grudzień 2020. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR pro, wybierając model regresji najlepiej dopasowany do szeregów.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału począwszy od 1 stycznia 2018.

W przypadku leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji można oszacować realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie. Wiąże się to z faktem, iż instrument podziału ryzyka dla tych preparatów często polega na zapewnieniu przez producenta dostaw leku po niższych cenach niż ceny z obwieszczenia. W analizie założono, że w przypadkach gdy jest to możliwe koszt jaki ponosi NFZ to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych), w przeciwnym wypadku jest to limit finansowania.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%)

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. obliczono nową cenę NFZ za opakowanie w scenariuszu nowym, które przedstawiono poniżej.

Tabela 72. Ceny NFZ za opakowania leku obecnie i po wprowadzeniu do refundacji pierwszych odpowiedników – części C wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena realna – obecnie [zł]	Cena realna - nowa[zł]
1019.0 Fulvestrant					
Fulvestrantum	Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	2665,42	2126,25

Na podstawie powyżej obliczonych cen NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonej prognozy sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych

odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a istniejącym). Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla analizowanych leków – części C wykazu leków refundowanych

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników		
			2018	2019	2020
Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	7 721 280,79	7 943 474,63	8 128 516,15

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem preparatu Epclusa wyniosą około [redacted]. Mogą one zostać pokryte poprzez obniżenie limitu finansowania w przedstawionych w niniejszej analizie grupach limitowych spowodowanego wprowadzeniem do refundacji odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych. Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą [redacted].

Tabela 74. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategorie kosztowe	2018	2019	2020
Epclusa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności NFZ związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do grup	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi eksperta dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 75. Uwagi eksperta dotyczące programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi eksperta prof. dr hab. n. med. P. Małkowski
Badania przy kwalifikacji leczenia: „oznaczenie stężenia albumin”	„Ocena stężenia albumin nie wnosi dodatkowych korzyści w ramach kwalifikacji do programu”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia: „5) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (...) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową oraz ewentualnie USG jamy brzusznej”.	„Zapis <<oraz ewentualnie USG jamy brzusznej>> przy monitorowaniu terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem jest nieprecyzyjny. Co oznacza ewentualnie. USG j. brzusznej u chorych z włóknieniem F0-F3 powinno być wykonane przed rozpoczęciem leczenia oraz przy wizycie SVR. Zaś u chorych z F4 powinno być wykonywane przed rozpoczęciem leczenia, przy wizycie EOT oraz SVR.

Wnioskowana technologia ma zostać włączona do obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Projekt programu jest spójny z obecnym w/w programem lekowym. Poniżej przedstawiono różnice jakie zidentyfikowano między programami.

Tabela 76. Najważniejsze różnice w zapisach wnioskowanego programu lekowego oraz obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”

Projekt programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”	Obowiązujący program „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”	Komentarz
1.2. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną): 3) W 4 tygodniu a) Oznaczenie stężenia bilirubiny (...)	1.2. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem (i ewentualnie rybawiryną): 3) w 4 tygodniu a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową, b) oznaczenie stężenia bilirubiny	W badaniach ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 oraz ASTRAL-5 raportowano poziom HCV RNA dla 4 tygodnia leczenia.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.12.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Epclusa*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym wszystkie pozytywne. W 5 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 77. Rekomendacje refundacyjne dla Epclusa (sofosbuwir/welpataswir)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<p>Rekomendacja: NICE rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie: Badania wykazały skuteczność leku w leczeniu przewlekłego WZW C we wszystkich genotypach. <u>GT 1 oraz 3-6 HCV:</u> VEL/SOF rekomendowany w leczeniu GT1 oraz 3-6 HCV niezależnie od rodzaju genotypu, wcześniejszego leczenia czy zaawansowania marskości wątroby. VEL/SOF+RBV rekomendowany w leczeniu pacjentów z GT3 HCV ze skompensowaną marskością wątroby. <u>GT 2 HCV:</u> VEL/SOF rekomendowany w leczeniu pacjentów nieleczonych dotychczas ze skompensowaną marskością oraz leczonych wcześniej z/bez wyrównanej marskości. Pacjenci nieleczeni bez marskości mogą być leczeni, jeśli terapia interferonowa nie jest tolerowana. <u>Zdekompensowana marskość wątroby:</u> VEL/SOF rekomendowany w leczeniu pacjentów z zdekompensowaną marskością wątroby.</p>
SMC 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 2, 5 i 6 HCV oraz ze zdekompensowaną marskością wątroby niezależnie od genotypu	<p>Rekomendacja: SMC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem dostępność w PAS (Patient Access Scheme) lub ceny równej bądź niższej niż w PAS.</p> <p>Uzasadnienie: SOF/VEL wykazał wysoki wskaźnik odpowiedzi SVR, także u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. Wysoki odsetek SVR uzyskano także u pacjentów z GT 2 HCV stosujących SOF/VEL w połączeniu z RBV. Rekomendacja dla GT 1 i 4 HCV w toku.</p>
SMC 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 3 HCV	<p>Rekomendacja: SMC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa.</p> <p>Uzasadnienie: SOF/VEL stosowany przez 12 tyg. w porównaniu do SOF+RBV przez 24 tyg. znacznie poprawił wskaźnik SVR.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 1-6 HCV.	<p>Rekomendacja: HAS rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa.</p> <p>Uzasadnienie: SOF/VEL stosowany przez 12 tyg. wykazał znaczną skuteczność u wszystkich pacjentów z/bez marskości wątroby. Jego skuteczność była wyższa w porównaniu z SOF+RBV dla GT 2 HCV, ale nie optymalna dla GT 3 HCV. Profil bezpieczeństwa leku jest satysfakcjonujący.</p>
CADTH 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C.	<p>Rekomendacja: CADTH rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie: Lek wykazał wysoki odsetek SVR12 we wszystkich genotypach, zarówno wśród pacjentów nieleczonych wcześniej jak i leczonych. Nie ma wystarczających dowodów na to, że lek jest lepszy od najmniej kosztownej technologii opcjonalnej. ICER SOF / VEL w porównaniu z innymi bezinterferonowymi schematami jest niepewny w rozważanych populacjach pacjentów. W przypadku zakażeń genotypem 1, najczęściej spotykany typ w Kanadzie, SOF / VEL jest zdominowany przez inne leczenie niebędące pegylovanym interferonem i rybawiryną (PR) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości.</p>
AWMSG 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych.	<p>Rekomendacja: AWMSG rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem dostępności w WPAS (Wales Patient Access Scheme) lub gdy cena leku jest równa lub niższa niż cena w WPAS.</p>
PBAC 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 1-6 HCV z/bez marskości wątroby.	<p>Rekomendacja: PBAC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku (poprawy efektywności kosztowej).</p> <p>Uzasadnienie: Lek wykazał wysoki wskaźnik odpowiedzi SVR12 niezależnie od genotypu HCV czy obecności marskości wątroby. W populacji pacjentów z GT3 HCV lek wykazał słabszą odpowiedź w porównaniu to pozostałych genotypów, PBAC uznaje taką odpowiedź za wystarczającą, mając na uwadze, że GT 3 HCV jest trudny do leczenia.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 78. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Belgia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Bulgaria	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Chorwacja	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Dania	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Francja	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Grecja	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Hiszpania	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Holandia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Irlandia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Islandia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Norwegia	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Szwecja	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Produkt nie jest dostępny	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie
Włochy	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju, w którym finansowany jest produkt Epclusa nie występują instrumenty dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.10.2017, znak PLR.4600.861.2017.10.MC (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Eplusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to ████████ PLN za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Eplusa nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

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.

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca, jako technologie alternatywne dla ocenianych genotypów uwzględnił następujące schematy:

- GT2 HCV: SOF+RBV
- GT3, 5-6 HCV: SOF+RBV, SOF+PegIFN α +RBV
- GT4 HCV: SOF+RBV, SOF+PegIFN α +RBV, OBV/PTV/r+RBV.

Wybrane komparatory są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, opinią eksperta oraz zapisami obecnie finansowanego programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Wnioskodawca nie uwzględnił jedynie leku Zepatier (elbaswir/grazoprewir) jako technologii alternatywnej w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na fakt, iż Zepatier jest finansowany w w/w programie oraz rekomendowany przez najnowsze wytyczne, powinien zostać uwzględniony jako technologia opcjonalna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 badań eksperymentalnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF, z których 6 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, 2, 3 i 4 oraz POLARIS 2 i 3), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo do analizy włączono 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Badania *head-to-head* bezpośrednio porównujące technologię wnioskowaną z komparatorem odnaleziono wyłącznie dla populacji pacjentów zakażonych genotypem 2 i 3 HCV (odpowiednio ASTRAL-2 i ASTRAL-3). W związku z tym, dla pozostałej subpopulacji pacjentów, tj. zakażonych genotypami 4-6 HCV wyniki przedstawiono w ramach porównania pośredniego (zestawienie wartości bezwzględnych).

Wyniki dotyczące skuteczności:

Porównanie bezpośrednie:

- W subpopulacji zakażonej GT2 HCV w ramieniu VS12 uzyskano SVR12 u istotnie większego odsetka pacjentów niż SR12 (99% vs 94%);

- W grupie z zakażeniem GT3 HCV terapia VS12 pozwoliła na uzyskanie SVR12 u 95% badanych, podczas gdy odsetek odpowiedzi w wyniku terapii SR24 wynosił 80%.

Porównanie pośrednie:

Porównanie pośrednie bez dostosowania wykazało, iż terapia VEL/SOF, w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi, charakteryzowała się numerycznie wyższą skutecznością wyrażoną średnim bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12.

- W populacji zakażonych GT3 HCV odpowiedź SVR12 uzyskało średnio 95% chorych otrzymujących VEL/SOF oraz 92% pacjentów leczonych terapią skojarzoną SPR12.
- Z kolei w subpopulacji zakażonych GT4 HCV terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u prawie wszystkich leczonych pacjentów (99%), podczas gdy odpowiedź ta dla SPR12/SPR24 wahała się od 82 do 91%; skuteczność 24-tygodniowej terapii SOF+RBV wynosiła 90%, natomiast schemat OBV/PTV/r+RBV pozwalał na uzyskanie odpowiedzi u 97% chorych.
- Wśród chorych otrzymujących VEL/SOF z zakażeniem GT5 i 6 HCV SVR12 uzyskało łącznie 98% pacjentów. Wszystkie schematy terapii alternatywnych pozwalały na uzyskanie SVR12 u wszystkich chorych z zakażeniem GT6 HCV, z kolei w odnalezionych dowodach dla komparatorów opisano tylko jednego pacjenta z zakażeniem GT5 HCV, który uzyskał SVR12 w wyniku terapii według schematu SPR12.
- Terapia VEL/SOF w połączeniu z RBV u chorych zakażonych HCV z niewyrównaną marskością wątroby, prowadziła do uzyskania SVR12 u 89% pacjentów, podczas gdy skuteczność terapii alternatywnej SOF i RBV wynosiła 73%.

Analiza bezpieczeństwa

Badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami wykazały, że VEL/SOF charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do PLC, a w porównaniu do 12-tygodniowej terapii SOF+RBV, wiąże się z niższym ryzykiem bezsenności, zmęczenia oraz spadku stężenia hemoglobiny. Z kolei, w porównaniu z dłuższym, 24-tygodniowym schematem podawania SOF+RBV, terapia VEL/SOF wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, AE prowadzących do zaprzestania leczenia, a także niższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: bezsenność, drażliwość, świąd, zmęczenie, kaszel, niestrawność czy spadek stężenia hemoglobiny <10 g/dl.

Porównanie pośrednie także wykazało korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Jednakże dodanie RBV do schematu VEL/SOF, który stosuje się w wąskich grupach pacjentów (u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby oraz możliwe do rozważenia u chorych z zakażeniem GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby) przyczynia się do pogorszenia profilu bezpieczeństwa względem schematu niezawierającego RBV.

Podczas terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u niższego odsetka pacjentów (76%) w porównaniu ze schematami zawierającymi PegIFN α – SPR12 i SPR24 (95–97%) czy schematem 2DR12 (83%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej u chorych otrzymujących VS12 (2%) niż u pacjentów leczonych schematami SPR12 (3%) i SPR24 (5%), z kolei odsetek SAE był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy: „jest ocena opłacalności preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkę 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem o genotypach 2–6 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Model ekonomiczny wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Uwzględnione w modelu stany zdrowotne oraz możliwe przejścia między stanami dobrze symulują naturalny przebieg HCV.

Modelowanym efektem klinicznym jest SVR. Model zakłada, że u pacjenta z trwałą odpowiedzią wirusologiczną bez marskości wątroby nie rozwinię się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość wątroby i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych którzy nie osiągnęli SVR oraz osiągających SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości. Przejście pacjenta do stanu rak wątrobowokomórkowy i niewyrównana marskość wątroby koreluje z większym prawdopodobieństwem wystąpienia przeszczepu wątroby. W związku z czym różnice w skuteczności porównywanych interwencji w zakresie SVR będą miały wpływ na różnice w kosztach leczenia późnych powikłań WZW C (rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby), w jakości życia pacjentów oraz ich przeżycia.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów bez DC, wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W przypadku porównania VEL/SOF+/-RBV vs terapia alternatywna w populacji pacjentów z DC, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą.

Wyniki z podziałem na poszczególne genotypy oraz komparator przedstawiono w rozdziale „5.2.1 Wyniki analizy podstawowej”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa (sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypach 2–6 w ramach programu lekowego B.71. W analizie uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C przez jedną trzecią pacjentów z populacji o genotypie 4 oraz przez połowę pacjentów z populacji o genotypach 2, 3, 5 oraz 6 (pod koniec 3 roku analizy).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2020. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT2-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Epclusa w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 2-6 leczonych bezinterferonowo związane będzie z:

- prognozowanym wzrostem wydatków w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [redacted].
- prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Epclusa w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około 4,00 mln zł w roku 2018, 13,44 mln zł w roku 2019 oraz 21,61 mln zł w roku 2020.

Oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie nieuwzględniającym RSS wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 6.1.1. *Opis modelu wnioskodawcy*). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariantcie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Epclusa zostanie włączony do aktualnie finansowanego programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Zapisy dołączonego do wniosku projektu programu są spójne z zapisami obecnego programu lekowego.

Jedyna rozbieżność zidentyfikowana przez Analityków dotyczyła braku zapisu odnośnie oznaczania HCV RNA w 4. tygodniu monitorowania terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledispawirem lub welpataswirem.

Dodatkowo jeden z ekspertów uznał oznaczanie stężenia albumin podczas kwalifikacji do programu za zbędne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym wszystkie pozytywne. W 5 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny.

Dodatkowe uwagi

Agencja zwraca uwagę na fakt, iż program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” nie wyklucza powtórnego włączenia do programu. Zapisy ChPL Epclusa dopuszczają zastosowanie VEL/SOF+RBV przez 24 tyg. u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem. Jednocześnie w ChPL Epclusa zaznacza się: *„Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuviru/welpataswiru w leczeniu pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym inny inhibitor NS5A zakończyła się niepowodzeniem.”* W związku z powyższym należy rozważyć przyjęcie w programie takiego zapisu, który będzie jednoznacznie wykluczał leczenie Epclusa chorych po niepowodzeniu NS5A bądź umożliwiał taką opcję, ale w schemacie zgodnym z ChPL.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Analiza kliniczna:</u></p> <p>Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. Rozporządzenia).</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (AASLD/IDSA 2016, EASL 2016, PGE HCV 2017, DVA 2017, GSA 2017), zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT4 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), w tym m.in.: grazoprewir/elbaswir. Preparat Zepatier (grazoprewir/elbaswir) jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Dodatkowo na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leków grazoprewir/e baswir (258 op.) w okresie styczeń-lipiec 2017 (komunikatu DGL z dn. 20.10.2017) należy stwierdzić, że udział preparatów w rynku terapii bezinterferonowych wzrasta. Ponadto według wytycznych AOTMiT z 2016 roku " (...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)." W związku z powyższym należałoby rozważyć preparat Zepatier (grazoprewir/elbaswir), jako technologie opcjonalną do ocenianej.</p> <p><u>Analiza ekonomiczna:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Epclusa (sofosbuvirum + velpatasvirum) z Zepatier (grazoprevirum + e basvirum) w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypami 4 HCV, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej oraz rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania preparatu Epclusa (sofosbuvirum + velpatasvirum) z Zepatier (grazoprevirum + elbasvirum) (§ 5 Rozporządzenia).</p>	NIE	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej oraz kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Epclusa z preparatem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 4 HCV, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej oraz rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innym komparatorem: nie uwzględniono produktu leczniczego Zepatier w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV, mimo, iż jest on obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz rekomendowany przez najnowsze wytyczne (patrz. rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Analiza kliniczna:

W ramach analizy klinicznej nie przeanalizowano zgodności wyników badań eksperymentalnych z efektywnością praktyczną.

Nie podano informacji na temat stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji publikacji.

Nie oceniano wiarygodności zewnętrznej wyników badań.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- ASTRAL-1 Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai C-L, Chan HLY, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2599–2607.
- Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, Hezode C, Nader F, Henry L, Hunt S. (2016) Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J. Hepatol.* 65(1):33–39.
- ASTRAL-2 i -3 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2608–2617.
- Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR. (2016) R bavirin-free regimen with velpatasvir and sofosbuvir is associated with high efficiency and improvement of patient-reported outcomes in patients with genotypes 2 and 3 chronic hepatitis C: Results from astral-2 and 3 clinical trials. *Gastroenterology* 150(4):S1035.
- ASTRAL-4 Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 373(27):2618–2628.
- Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, Curry MP, O'Leary JG, Brown RS, Hunt S. (2016) Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without r bavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1(2):122–132.
- ASTRAL-5 Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, Huang KC, Mogalian E, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, i in. (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clin. Infect. Dis.* DOI: 10.1093/cid/cix260:
- Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Wyles D, Kottlil S, Hunt S. (2017) Patient-Reported Outcomes in Patients Co-infected with HCV and HIV Treated with Sofosbuvir and Velpatasvir: The ASTRAL-5 Study. *Liver Int.*
- POLARIS-2 Jacobson I. POLARIS-2 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 1 to 6. *AASLD*; 2016.
- POLARIS-3 Jacobson IM, Asselah T, Nahass R, Bhandari BR, Tran A. A Randomized Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in DAA-Naïve Genotype 1-6 HCV Infected Patients: The POLARIS-2 Study. *AASLD*; 2016.
- POLARIS-3 Foster GR, Thompson AJ, Ruane PJ, Borgia SM, Dore GJ. A Randomized, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks for Patients with Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis: The POLARIS-3 Study. *AASLD*; 2016.
- Asselah 2016 Asselah T. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in HCV-Infected Patients Previously Treated With Placebo: Results of the Deferred Treatment Study. *EASL*
- Pianko 2015 Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, i in. (2015) Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):809–817.
- Everson 2015 Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etkorn K, Hinesros F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):818–826.
- Vermehren 2017 Vermehren J., High SVR Rates in Real-World Patients With HCV Genotype 3 Infection When DAA Therapy Tailored by Baseline Resistance and Cirrhosis. *EASL*; 2017.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD/IDSA 2017 HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C; Updated: September 21, 2017, na: <https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/>.
- AWMSG 2016 Final Appraisal Recommendation Advice No: 3116 – November 2016, na: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2417>.
- CADTH 2016 Cadth canadian drug expert committee final recommendation, Notice of Final Recommendation – October 26, 2016, na: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/>.
- DVA 2017 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services; Updated: October 18, 2017, na: <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-10-18.pdf>.
- EASL 2016 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2016, na: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.

GESA 2017	Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (August 2017), na: http://cart.gesa.org.au/membres/files/Resources/ .
HAS 2016	Brief summary of the transparency committee opinion, October 2016, na: https://www.has-sante.fr/portail/ .
IQWiG 2016	IQWiG Reports – Commission No. A16-48 Sofosbuvir/welpatasvir (chronic hepatitis C) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1, na: https://www.iqwig.de/en/search.1029.html .
NICE 2017	Sofosbuvir–welpatasvir for treating chronic hepatitis C, Technology appraisal guidance, Published: 25 January 2017, na: https://www.nice.org.uk/guidance/ta430 .
PBAC 2016	Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting, na: http://www.pbs.gov.au/info .
PGE 2017	Halota W., Flisiak R., Juszczyk J., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Tomasiewicz K., Polish Group of Experts for HCV: Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017, Clin Exp HEPATOL 2017; 3, 2: 47–55.
SMC 2016	The Scottish Medicines Consortium, SMC No. (1195/16), 07 October 2016, na: http://www.scottishmedicines.org.uk/General/ .
SMC 2017	The Scottish Medicines Consortium, SMC No 1271/17, 08 September 2017, na: http://www.scottishmedicines.org.uk/General/ .
WHO 2016	Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, Updated version: April 2016, na: http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/ .

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Epclusa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epclusa (mm.rrrr)
<uzupełnić>	<uzupełnić>

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6, [REDACTED], Kraków, 2017.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku, Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6, [REDACTED], Kraków, 2017.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6, [REDACTED], Kraków, 2017.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6, [REDACTED], Kraków, 2017.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 2-6, [REDACTED], Kraków, 2017.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Epclusa zgodnie z uwagami AOTMiT.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.
- Zał. 8. Strategie wyszukiwania Agencji.