

## Rekomendacja nr 2/2018

z dnia 4 stycznia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Epclusa  
(sofosbuwir+welpataswir) we wskazaniu: 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 1.2)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5391507142108,

we wskazaniu: 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)”, **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

Odnośząc się do polskich i międzynarodowych wytycznych należy wskazać, że umiejscawiają one ocenianą technologię w panelu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek Epclusa stosowany z/bez rybawiryną jest pierwszą zarejestrowaną terapią pangenotypową i jedyną wskazaną w rekomendacjach opcją terapeutyczną, możliwą do zastosowania u pacjentów we wszystkich genotypach wirusa HCV.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir SOF/VEL) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV, oparto na badaniach RCT porównujących bezpośrednio SOF/VEL z sofosbuwirem + rybawiryną (SOF+RBV). Ponadto dokonano

porównania pośredniego ocenianej technologii z aktywnymi komparatorami w formie zestawienia danych z różnych badań randomizowanych fazy 3 i 2 oraz badań o niższej jakości. Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF w populacji zakażonych GT 2 HCV wiąże się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną po 12 tyg. leczenia (SVR 12) w porównaniu do schematu SOF+RBV. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku populacji GT 3 HCV SVR12. Dowody naukowe uwzględnione w porównaniu pośrednim wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi charakteryzowała się liczbowo wyższą skutecznością wyrażoną średnim bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu bezpośrednim wykazała, że VEL/SOF charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do PLC. Natomiast w porównaniu do 12 tyg. terapii SOF+RBV wiąże się z niższym ryzykiem bezsenności, zmęczenia oraz spadku stężenia hemoglobiny. Z kolei, w porównaniu z dłuższym, 24 tyg. schematem podawania SOF+RBV, terapia VEL/SOF wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, 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. Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który obniża wiarygodność wniosku jest brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w ocenianym wskazaniu w przypadku pacjentów zakażonych genotypami 4-6 HCV.

Wyniki analizy ekonomicznej są zróżnicowane i wskazują na korzyść lub niekorzyść ocenianej technologii w zależności od wyboru porównywanej opcji terapeutycznej, okresu terapii oraz przyjętej perspektywy oszacowań w poszczególnych subpopulacjach.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ [ ] zł w 2018 r., [ ] w 2019 r. oraz [ ] w 2020 r. przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanego leku oraz RSS dla technologii alternatywnych. W przypadku braku uwzględnienia umów podziału objęcie refundacją leku Eplusa wygeneruje oszczędności, które wyniosą ok. 4,00 mln zł w 2018 r., 13,44 mln zł w 2019 r. oraz 21,61 mln zł w 2020 r., co wynika z przejścia części udziałów obecnie stosowanych, droższych schematów lekowych przy uwzględnieniu cen urzędowych leków.

W 7 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z WZW typu C, przy czym 5 z nich dopuszcza refundację leku pod warunkiem obniżenia ceny.

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS w sposób zapewniający efektywność kosztową leku względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Eplusa (sofosbuwir/welpataswir), tabletki powlekane, 400 mg/100mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny 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 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 1.2)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano otworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (kod ICD-10: B 18.2) jest chorobą wywoływaną przez wirus HCV (ang. hepatitis C virus). Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) rozwija się bardzo podstępnie, przez wiele lat może nie dawać żadnych objawów chorobowych lub objawy są nieswoiste, co utrudnia i opóźnia rozpoznanie. U 70% osób zakażonych HCV dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, a wśród nich u 10–30% po 20–30 latach rozwija się marskość wątroby. Kolejnym etapem naturalnego przebiegu choroby jest powstanie w marskiej wątrobie raka wątrobowokomórkowego (HCC). Co piąte zakażenie HCV rozpoznaje się w zaawansowanym stadium choroby.

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych.

Szacuje się, że z powodu powikłań marskości wątroby związanej etiologicznie z zakażeniem HCV rocznie na świecie umiera 250–300 tysięcy osób. Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych 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. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 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.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku  $\geq 18$  lat leczonych w ramach programu lekowego B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” w latach 2012-2017 wynosiła odpowiednio 3 848 w 2012 r. (dane za rok 2012 obejmują miesiące lipiec-grudzień), 5 134 w 2013 r., 5 092 w 2014 r., 4 361 w 2015 r., 1 828 w 2016 r. oraz 150 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień). Natomiast populacja programu lekowego B.71 - „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” w latach 2015-2017 wyniosła odpowiednio 2 641 pacjentów w 2015 r. (dane za rok 2015 obejmują miesiące październik-grudzień), 9 872 w 2016 r. oraz 11 263 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień).

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT2-6 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). W zależności od genotypu wirusa stosowane są różne schematy leczenia:

- SOF/VEL±RBV (GT2, GT3, GT4, GT5/6) (sofosbuwir+ welpataswir ±rybawiryna),
- SOF+RBV (GT2, GT3) (sofosbuwir+rybawiryna),
- GLE/PIB (GT2, GT3, GT4) (glecaprewir+pibrentaswir),
- SOF+DCV±RBV (GT2, GT3, GT4) (sofosbuwir+daklataswir±rybawiryna),
- SOF/VEL+VOX (GT2, GT3, GT4) (sofosbuwir+ welpataswir+ voxilaprewir),
- SOF+PegIFN+RBV (GT3, GT4) (sofosbuwir+ interferon pegylowany+ rybawiryna),
- SOF/LDV±RBV (GT4, GT5/6) (sofosbuwir+ledipaswir),
- GZR/EBR±RBV (GT4) (grazoprewir+elbaswir),
- OBV/PTV/r+RBV (GT4) (ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + dazabuwir).

Oceniana technologia SOF/VEL z lub bez RBV jest opcją terapeutyczną, która może być stosowana we wszystkich genotypach wirusa, będących przedmiotem wniosku, a także w genotypie 1 HCV.

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. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego w Polsce są:

- w ramach programu B.71, w zależności od genotypu HCV finansowane są następujące schematy:
  - GT 2, 3, 5, 6 HCV:
    - ✓ SOF+RBV;
    - ✓ SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV;
  - GT 4 HCV:
    - ✓ SOF+RBV;
    - ✓ SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV;
    - ✓ GZR + EBR ± RBV;
    - ✓ OBV/PTV/r + RBV;
- w ramach programu „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” rybawiryna, interferon pegylowany alfa-2a, Interferon pegylowany alfa-2b, interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b, symeprewir.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) we wnioskowanym wskazaniu wskazał:

- GT2 HCV: SOF+RBV;
- GT3, 5-6 HCV: SOF+RBV, SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV;
- GT4 HCV: SOF+RBV, SOF+PegIFN $\alpha$ +RBV, OBV/PTV/r+RBV;

co pozostaje w zgodzie z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie.

Zdaniem Agencji jako technologię opcjonalną do ocenianej należałoby rozważyć także preparat grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR) w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV, rekomendowany oraz refundowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Epclusa zawiera substancje czynne sofosbuwir i welpataswir. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA. Natomiast welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku, ponieważ obejmuje pacjentów dorosłych z przewlekłym WZW typu C zakażonych genotypami 2-6 HCV.

Produkt leczniczy Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono 10 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT2-6 HCV:

- 6 badań RCT fazy III:
  - ASTRAL-1: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem HCV 1, 2, 4, 5 lub 6; typ hipotezy – superiority; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 12 tyg. follow-up; interwencja – tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat leczenia – VEL/SOF lub PLC przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 5:1; liczba pacjentów – VEL/SOF: 624, PLC: 116;
  - ASTRAL-2, ASTRAL-3: badanie wieloośrodkowe, niezaślepione; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem HCV 2 (ASTRAL-2), 3 (ASTRAL-3); typ hipotezy – non-inferiority; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 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.; tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów <75kg – 1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg – 1200 mg dziennie; liczba pacjentów – ASTRAL-2: Grupa A: 134, Grupa B: 132; ASTRAL-3: Grupa A: 277, Grupa B: 275;

- ASTRAL-4: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF skojarzonej z rybawiryną lub bez, u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 1, 2, 4, 5 lub 6; typ hipotezy – brak danych; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 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 <75kg – 1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg –1200 mg dziennie; liczba pacjentów – VEL/SOF 12 tyg - 90 pacjentów, VEL/SOF + RBV 12 tyg. - 87 pacjentów, VEL/SOF 24 tyg. - 90 pacjentów;
- POLARIS 2: wieloośrodkowe, niezaślepienie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF/VOX w porównaniu z VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C; typ hipotezy – non-inferiority; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – VEL/SOF 12 tygodni / 12 tygodni follow-up, VEL/SOF/VOX 8 tygodni / 12 tygodni follow-up; interwencja – VEL/SOF przez 12 tyg., SOF/VEL/VOX przez 8 tyg. , tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; liczba pacjentów – 440 pacjentów;
- POLARIS 3: wieloośrodkowe, niezaślepienie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF/VOX w porównaniu z VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C; typ hipotezy – brak danych; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 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; liczba pacjentów –109 pacjentów.
- 2 badania RCT fazy II:
  - Pianko 2015: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i VEL u osób wcześniej leczonych z przewlekłym WZW C (HCV GT 1 lub 3); typ hipotezy – nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / do 24 tyg. follow-up; interwencja – VEL w dawce 25 lub 100 mg QD, SOF w dawce 400 mg QD, RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta; schemat badania – Kohorta A: Brak marskości, GT3; Kohorta B: Marskość, GT3; Kohorta C: GT1; liczba pacjentów – 321;
  - Everson 2015: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL i SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (HCV GT1–6); typ hipotezy: nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. (Kohorta A, B, C); 8 tyg. (Kohorta D, E) / do 24 tyg. follow-up; interwencja – VEL w dawce 25 lub 100 mg QD, SOF w dawce 400 mg QD, RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta; schemat badania – Kohorta A: GT 1; Kohorta B: GT 3; Kohorta C: GT 2, 4, 5, 6; Kohorta D: GT 1; Kohorta E: GT 2; liczba pacjentów – 377 pacjentów.
- 2 badania jednoramienne:
  - ASTRAL-5: wieloośrodkowe, otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL/SOF u osób z przewlekłym WZW C i koinfekcją HIV-1; typ hipotezy – nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / do 24 tyg. follow-up; interwencja – tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat badania – VEL/SOF, jednoramienne; liczba pacjentów –106 pacjentów;

- Asselah 2016: wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu ASTRAL-1, którzy byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo; typ hipotezy – brak danych; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – VEL/SOF 12 tygodni /24 tygodnie follow-up; interwencja – terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat leczenia – VEL/SOF przez 12 tygodni; liczba pacjentów – 111 pacjentów. Jakość metodologiczną badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE;

Jakość dowodów naukowych pochodzących z badań została oceniona wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook (z wyjątkiem badania Asselah 2016). Ryzyko błędu wg Cochrane zostało ocenione jako niskie dla wszystkich włączonych badań w zakresie ocenianych domen z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny wyników w badaniu ASTRAL-1, w przypadku którego oceniono ryzyko błędu jako niejasne oraz z wyjątkiem domen odnoszących się do zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oraz zaślepienia oceny wyników, które w przypadku wszystkich badań oprócz badania ASTRAL-1 oceniono jako wysokie.

Ponadto do analizy zakwalifikowano 1 badanie oceniające skuteczność VEL/SOF w rzeczywistej praktyce klinicznej:

- 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. Wiarygodność badania została oceniona na 3/8 punktów w skali NICE.

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 $\alpha$ +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 (Sood 2017, Maan 2016, Backus 2015), jak również prace opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych (Rabatin 2015).

*Skuteczność kliniczna*

Pierwszorzędowym 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 $\alpha$ +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 $\alpha$ +RBV przez 12 tyg. oraz SOF+PegIFN $\alpha$ +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%.

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach porównania pośredniego zestawiono odsetki z badania obserwacyjnego Vermehren 2017 z odsetkami uzyskanymi przez pacjentów z GT 3 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.

W ramionach VEL/SOF nie odnotowano nawrotu choroby, ani 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.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie (populacja zakażonych GT 2 i 3 HCV)

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 zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, 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 (populacja zakażonych GT 3-6 HCV)

Porównanie pośrednie wykazało korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem terapii 2DR12, SPR12, SPR 24. 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.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii VS12 wynosiło 76% i było 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%)

Podczas terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u niższego odsetka pacjentów (76%) w porównaniu ze schematami zawierającymi PegIFN $\alpha$  – 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 poważnych zdarzeń niepożądanych (serious adverse events SAE) był porównywalny z odsetkiem obserwowanym podczas terapii 2DR12.

### Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Eplusa.

Natomiast odnaleziono kilka ostrzeżeń dotyczących stosowania substancji leczniczej SOF, które zostały opublikowane na przestrzeni lat 2014-2017.

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 $\alpha$  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 przeciwyrytmicznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (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 przeciwyrytmicznych. 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.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Eplusa do najczęściej występujących działań niepożądanych należą ból głowy, zmęczenie i nudności (częstość występowania  $\geq$  10%).

Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co pociąga za sobą konieczność dodatkowego monitorowania.

### Ograniczenia analizy

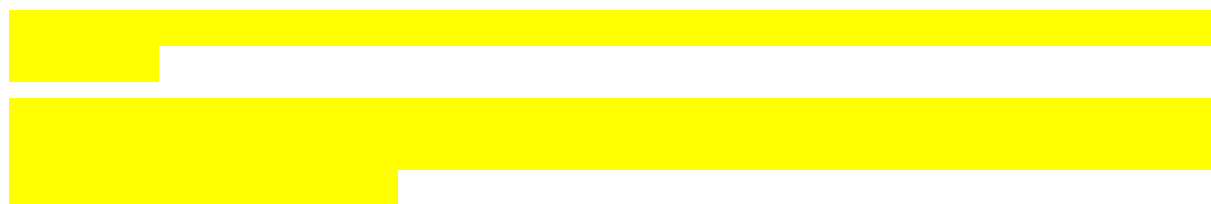
Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT4–6 HCV z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu;
- brak badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych VEL/SOF. W badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędowym punktem końcowym był punkt SVR12, który jest surogatem. SVR24 był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy, ale tylko w części badań. Należy mieć na uwadze, że na podstawie SVR24 jest oceniana skuteczność w przedmiotowym programie lekowym. Ponadto historycznie zakażenie uznaje się za wyleczone, jeżeli pacjent osiągnie trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24 tyg. terapii (SVR24). Jednak obecnie ocena eliminacji wirusa z krwi jest oceniana na podstawie SVR12;
- mała liczba badań randomizowanych porównujących terapię VEL/SOF z aktualnie refundowanym komparatorem w subpopulacji GT 2 i 3 HCV (badanie ASTRAL-2 i ASTRAL-3);
- część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o niższej jakości, co obniża wiarygodność wnioskowania.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

- brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator w podgrupach pacjentów. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej ze względu na brak badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. W związku z powyższym zestawienie to nie jest wystarczające do wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej i wyniki należy traktować bardzo ostrożnie;
- 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita. Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta), przy czym ze względu na złożoność oraz zbliżone wyniki dla obu perspektyw przedstawiono jedynie wyniki dla perspektywy wspólnej. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Terapię wnioskowanym produktem leczniczym porównano ze schematami:

- SOF + RBV w okresie 12 tyg. i 24 tyg. (SR12, SR24; populacja wyrównaną marskością wątroby (CC)/bez marskości wątroby - GT 2,3,4, 5/6; populacja z niewyrównaną marskością wątroby (DC) – GT 2-6),
- SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV w okresie 12 tyg. i 24 tyg. (SPR12, SPR24; populacja wyrównaną marskością wątroby (CC)/bez marskości wątroby - GT 3,4, 5/6).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z występowaniem działań niepożądanych oraz koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy uzyskane dla porównywanych schematów leczenia w poszczególnych podgrupach pacjentów są następujące:

#### Populacja pacjentów bez CC / z CC

- GT 2: 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 perspektywy NFZ + pacjent: [ ] z RSS i 120 908 bez RSS;
- GT 3: stosowanie terapii VEL/SOF w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty w przypadku porównania z SPR12 (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS), natomiast 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 perspektywy 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);
- GT 4:
  - 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 perspektywy NFZ + pacjent, jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). W przypadku porównania VEL/SOF vs SPR12, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywy NFZ + pacjent: 60 615 bez RSS, natomiast z uwzględnieniem RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą;

- 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 perspektywy NFZ + pacjent: 822 131 bez RSS i [redacted] z RSS.
- GT 5/6: 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 perspektywy NFZ + pacjent jest terapią zdominowaną (z uwzględnieniem RSS), natomiast w wariancie bez RSS ICUR dla porównania VEL/SOF vs SR24 z perspektywy NFZ + pacjent, wyniósł 2 675 765 QALY/PLN, co należy interpretować jako oszczędności, związane z utraconym efektem zdrowotnym w postaci 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 [redacted] z RSS (co należy interpretować jako oszczędności za utracone QALY, związane z zastosowaniem terapii VEL/SOF zamiast SPR24). Na wyniki ma wpływ duży RSS głównie sofosbuwiru, który wchodzi w skład schematu SPR.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (w nawiasach przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS) wynoszą:

- GT 2:
  - SR12 - [redacted];
- GT 3:
  - SPR12 - [redacted];
  - SR24 - [redacted];
- GT 4:
  - SR24 - [redacted];
  - SPR12 - [redacted];
  - SPR24 - [redacted];
- GT 5/6:
  - SR24 - [redacted];
  - SPR12 - [redacted];
  - SPR24 - [redacted];

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariancie z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Populacja pacjentów z CC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii VEL/SOF+RBV w porównaniu z terapią SR24 i SPR12 u pacjentów z GT 3 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 perspektywy NFZ + pacjent: [redacted] z RSS i 172 026 bez RSS. W przypadku porównania VEL/SOF+RBV vs SR24, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywy NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (w nawiasach przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS) wynoszą:

- GT 3:
  - SPR12 - [redacted];
  - SR24 - [redacted];

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariacie z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

#### Populacja pacjentów z DC

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii VEL/SOF+RBV w porównaniu z terapią SR24 i SR12 u pacjentów z GT2-6 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 perspektywy NFZ + pacjent: [redacted] z RSS i 51 360 bez RSS. W przypadku porównania VEL/SOF+RBV vs SR24, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF jest terapią dominującą.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (w nawiasach przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS) wynoszą:

- GT 2-6:
  - SR12 - [redacted];
  - SR24 - [redacted].

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariacie z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

#### Populacja docelowa – wyniki uśrednione

Wnioskodawca oprócz wyników dla pojedynczych porównań w analizie ekonomicznej wyznaczył również uśrednione wyniki w obrębie całej populacji docelowej analizy.

Oszacowano, 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: [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.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

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

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

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (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), znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto aktualne zapisy programu nie wykluczają powtórnego 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.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

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

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) brak jest randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii VEL/SOF nad terapią alternatywną.

Zatem zdaniem Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Wartości progowe ceny zbytu netto leku odnoszące się do współczynników CUR wynoszą:

#### Populacja bez CC lub z CC

- GT 2:
  - SR12 - [redacted] (61 450,38 PLN);
- GT 3:
  - SPR12 - [redacted] (61 907,2 PLN);

- SR24 - [REDACTED] (122 991,63 PLN);
- GT 4:
  - SR24 - [REDACTED] (120 380,04 PLN);
  - SPR12 - [REDACTED] (63 355,92 PLN);
  - SPR24 - [REDACTED] (120 241,46 PLN);
- GT 5/6:
  - SR24 - [REDACTED] (115 702,99 PLN);
  - SPR12 - [REDACTED] (60 186,25 PLN);
  - SPR24 - [REDACTED] (111 900,34 PLN);

#### Populacja z CC

- GT 3:
  - SPR12 - [REDACTED] (60 982,76 PLN);
  - SR24 - [REDACTED] (124 542,82 PLN);

#### Populacja z DC

- GT 2-6:
  - SR12 - [REDACTED] (69 6341,55 PLN);
  - SR24 - [REDACTED] (122 167,30 PLN).

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariantach z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Eplusa (sofosbuvir/welpataswir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach uzgodnionego programu lekowego, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty medyczne: leków przeciwwirusowych oraz monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, monitorowania i diagnostyki. Liczebność

populacji docelowej oszacowano na 1 500 w 1., 1 749 w 2., oraz 1 974 osób w 3. roku refundacji w wariacie minimalnym (na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych dla 2016 r.) oraz na 2 099 w 1., 2 350 w 2., oraz 2 600 osób w 3. roku refundacji w wariacie maksymalnym (wariant, w którym w 2017 r. nie będzie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.2).

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 dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym, 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 wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych, droższych schematów lekowych przy uwzględnieniu cen urzędowych leków.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości oszacowano, że 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- przyjęte arbitralnie założenia dotyczące rozpowszechnienia SOF/VEL, które należy uznać za niepewne, a posiadające duży wpływ na finalne obciążenie budżetu płatnika, co potwierdzają wyniki analizy wrażliwości;
- nie rozważano wariantu, w którym uwzględniono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem (populacja wyszczególniona w ChPL). Pacjenci ci kwalifikują się do programu i zgodnie z ChPL przewidziany jest dla nich odmienny schemat leczenia (Epclusa + rybawiryna przez 24 tygodnie);
- nieuwzględniona w analizie preparatu Zepatier, który jest rekomendowany i finansowany ze środków publicznych w Polsce od maja 2017 r. u pacjentów z GT 4..

Zatem biorąc pod uwagę ww. czynniki należy podkreślić, iż istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **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 Agencję dotyczyła braku zapisu odnośnie oznaczania HCV RNA w 4. tygodniu monitorowania terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledispawirem lub welpataswirem.

Podobnie, wątpliwości związane z brakiem zapisu dotyczącym oznaczania HCV RNA, wyraziła w swoim stanowisku Rada Przejrzystości.

Dodatkowo jeden z ekspertów klinicznych uznał oznaczanie stężenia albumin podczas kwalifikacji do programu za zbędne (w części programu lekowego dotyczącej badań przy kwalifikacji do leczenia). Ekspert kliniczny wskazuje także na konieczność doprecyzowania zapisu „oraz ewentualnie USG jamy brzusznej” (w części programu lekowego odnoszącej się do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia).

Ponadto 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 Eplusa dopuszczają zastosowanie VEL/SOF+RBV przez 24 tyg. u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem. Jednocześnie w ChPL Eplusa zaznacza się: „Brak danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuwiru/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 Eplusa chorych po niepowodzeniu NS5A bądź umożliwiał taką opcję, ale w schemacie zgodnym z ChPL.

Zatem, mając na uwadze powyższe, sugeruje się rozważenie wskazanych uwag w przedmiotowym programie lekowym.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Eplusa będzie wynikać z możliwości obniżenia limitu finansowania, po wprowadzeniu na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji w grupie limitowej 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych).

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą z uwzględnieniem RSS [redacted]. Są to kwoty wystarczające na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne kliniczne rekomendujące stosowane schematy leczenia, w tym także SOF/VEL ± RBV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C zakażonych genotypami 2-6 HCV:

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)/ Infectious Diseases Society of America (IDSA)2017 – USA;
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 – Europa;

- Department of Veterans' Affairs (DVA) 2017 – USA;
- Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV) 2017 – Polska;
- Gastroenterological Society of Australia (GESA) 2017 – Australia;
- World Health Organization (WHO) 2016 – Świat.

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji dla wnioskowanej technologii u dorosłych pacjentów z WZW typu C. Przy czym jedynie francuska Haute Autorité de Santé (HAS) z 2016 r. w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 1-6 HCV

oraz szkocka Scottish Medicines Consortium (SMC) z 2016 r. w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 3 HCV, rekomendują finansowanie produktu leczniczego Epclusa bez ograniczeń. Natomiast w pozostałych odnalezionych dokumentach rekomenduje się finansowanie ocenianego produktu leczniczego pod warunkiem obniżenia ceny leku (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – Wielka Brytania; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – Kanada; All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016 – Szkocja; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016 – Australia; Scottish Medicines Consortium (SMC) z 2016 r. w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 3 HCV - Szkocja).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji – kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% we wszystkich krajach, w których lek jest finansowany ze środków publicznych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.861.2017.10.MC IK: 1114233), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir/welpataswir), tabletki powlekane, 400 mg/100mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) we wskazaniu: 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)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) we wskazaniu: 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)”.
2. 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: 21.12.2017 r.