



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczający.

Rada zwraca uwagę, że w projekcie programu lekowego brak zapisu odnośnie oznaczania HCV RNA w 4. tygodniu monitorowania terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledispawirem lub welpataswirem.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Zgodnie z 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. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowo komórkowego. Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 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.

Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA - zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Obecnie 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.

Dowody naukowe

Schematy terapeutyczne zawierające sofosbuwir + welpataswir są rekomendowane przez AASLD 2017, PGE HCV 2017, EASL 2016 i DVA 2017, NHS 2017 u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych, a także u większości pacjentów leczonych bezskutecznie. I co bardzo istotne u pacjentów z marskością wątroby, również niewyrównaną. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 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 włączyło 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL.

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 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 niewyróbną marskością wątroby, prowadziła do uzyskania SVR12 u 89% pacjentów, podczas gdy skuteczność terapii alternatywnej SOF i RBV wynosiła 73%.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 5 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Preparat Epclusa jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita.

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 trwale przerwali 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. 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

więzła 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. 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.

Problem ekonomiczny

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%.

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 [zł/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 [zł/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: [] z RSS, natomiast bez uwzględnienia RSS terapia VEL/SOF+/-RBV jest terapią dominującą. W scenariuszu nowym i istniejącym nie uwzględniono udziałów schematu SOF + RBV + PegIFN α u pacjentów z genotypem 2. Zgodnie z zapisami programu lekowego, schemat SOF+RBV + PegIFN α 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. 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]. Z 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 wariaciec nieuwzględniającym RSS wynikają z przejścia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariaciec z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

Główne argumenty decyzji

1. Epclusa +-RBV jest pierwszą zarejestrowaną terapią pangentypową i jedyną wskazaną w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2017 r. oraz rekomendacjach EASL z 2016 r. Oznacza to możliwość zastosowania u pacjentów bez oznaczonego genotypu. Dawka i długość leczenia niezależna od wyjściowej wirerii. Proste jednotabletkowe dawkowanie na dobę przez 12 tyg., akceptowalny profil bezpieczeństwa i stosunkowo mała liczba interakcji z innymi lekami.
2. Epclusa +-RBV jest rekomendowany przez PGE 2017 jako optymalna opcja terapeutyczna dla pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV, stanowiących drugą co do wielkości populację pacjentów zakażonych HCV w Polsce. Dobre wyniki leczenia zakażonych tym genotypem potwierdzają badania w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie TARGET SVR 12-98%, Kaiser Permanente SVR 12 -98%, Gecco SVR 112-99%). Terapia trwa 12 tyg., większość alternatywnych 24 tyg.
3. Dotychczasowe opcje terapeutyczne chorych z genotypem 4 Viekirax +- RBV, Zepatier +- RBV, Sovaldi + RBV +- Peg iNF alfa nie zabezpieczają w pełni pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Taka możliwość, przy zachowaniu bardzo wysokiej skuteczności SVR 12, na poziomie 100%, może zapewnić zastosowanie Epclusy +- RBV (Astra 1).
4. Według zaleceń ekspertów u chorych, u których terapia za pomocą Sovaldi + RBV +- Peg INF +-DCV (genotyp 3) zakończyła się niepowodzeniem, należy zastosować 12 tyg. terapię za pomocą Epclusa +- RBV, w tym pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Ograniczenia analizy klinicznej

- *Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego.*
- *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 wnioskowanie 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.*
- *Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.*
- *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.*
- *Z uwagi na ograniczoność dowodów naukowych dla komparatorów w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpieczeństwa analizowanych terapii w tej podgrupie chorych.*
- *Nie uwzględniono produktu leczniczego Zepatier jako technologii opcjonalnej w populacji pacjentów zakażonych GT4 HCV.*
- *Przedstawiono jedynie dwa badania randomizowane porównujące terapię VEL/SOF z aktualnie refundowanym komparatorem 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*

uwzględniaty wyniki populacji zakażonej GT 1 HCV, więc obejmowały populację szerszą od docelowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.4.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eplusa (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”. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.