



**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 genotypem 1 HCV**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.3.2017

Data ukończenia: 21.12.2017 r.

**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

<b>AASLD</b>	Ameurykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AFP</b>	$\alpha$ –fetoproteina
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASV</b>	Asunaprewir
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę (łac. Bis in die)
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>Bp</b>	Bezpieczeństwo
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca (Best Supportive Care)
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLDQ-</b>	Kwestionariusz jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW-C (Chronic Liver Disease Questionnaire)
<b>CTP</b>	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha (Child-Turcotte-Pugh)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAA</b>	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (Direct-Acting Antiviral Agents)
<b>DAS</b>	Dazabuwir
<b>DCV</b>	Daklataswir
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DVA</b>	Departament Spraw Weteranów (Department of Veterans' Affairs)
<b>EASL</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (European Association for the Study of the Liver)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EOT</b>	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (End of Treatment Response)
<b>FACIT-F</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)
<b>FDA</b>	Ameurykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>GSA</b>	Gastroenterological Society of Australia
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GZR/EBR</b>	Grazoprewir/elbaswir
<b>H2H</b>	Porównanie bezpośrednie (Head to head)
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA (High Authority on Health)
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy (Hepatocellular carcinoma)
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (Hepatitis C Viral RNA)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)

<b>HR</b>	Hazard względny (Hazard Ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IDSA</b>	Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention To Treat Analysis)
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDV</b>	Ledipaswir
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	Różnica średnich (mean difference)
<b>Me</b>	mediana
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA (Scottish Medicine Consortium)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (Number Needed to Harm)
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (Number Needed To Treat)
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane (Non-randomized controlled trial)
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie (Statistically insignificant)
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OBV</b>	Ombitaswir
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p.o.</b>	Podanie doustne (Per os)
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PGE HCV</b>	Polska Grupa Ekspertów HCV
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem (Per Protocol)
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTV</b>	Parytaprewir
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)

<b>QD</b>	Raz na dobę (łac. quaque die)
<b>QOL</b>	Jakość życia (ang. Quality Of Life)
<b>RB</b>	Korzyść względna (ang. Relative Benefit)
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (Serious adverse event)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (Medical Outcome Study Short Form 36)
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>SIM</b>	Simeprewir
<b>Sk</b>	Skuteczność
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczne (Sustained Virologic Response)
<b>Technologia</b>	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
<b>TVR</b>	Telaprewir
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WPAI:SHP</b>	Kwestionariusz oceniający ograniczenia produktywności i aktywności z powodu choroby (Work Productivity and Activity Index)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	10
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 .....	11
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 .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	46

4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	66
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
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 .....	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	77
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>87</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>92</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.862.2017.10.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. powl., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108;
  - Wnioskowane wskazanie:  
leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 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:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powl., 400 mg/100 mg, 28 sztuk:
- 

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
  - inne: 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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.10.2017 r., znak PLR.4600.862.2017.10.MC (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.11.2017, znak OT.4331.3.2017.TT.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.11.2017 r. pismem z dnia 24.11.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, listopad 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, listopad 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, maj 2017
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, maj 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.3.2017.TT.2.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108	
<b>Kod ATC</b>	J05AX69 leki działające bezpośrednio na wirusy	
<b>Substancja czynna</b>	sofosbuwir+welpataswir	
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV	
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Epclusa to jedna tabletką przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia.	
	<b>Populacja pacjentów</b>	<b>Leczenie i czas trwania</b>
	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.
<b>Droga podania</b>	podanie doustne	
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Sofosbuwir jest pangentypowym 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.</p> <p>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</p>	

Źródło: ChPL Epclusa.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	06 lipca 2016 r., EMA (urząd wydający pozwolenie)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p>W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Epclusa, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierdzonego 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.</p>

Źródło: ChPL Epclusa.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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. Pacjenci najczęściej uskarżają się na uczucie przewlekłego zmęczenia, ból stawów i mięśni oraz wzdęcie. Do rozpoznania choroby często dochodzi przypadkowo, np. przy próbie oddania krwi, w czasie ciąży lub w innych sytuacjach wymagających rutynowego oznaczenia przeciwciał anty-HCV. 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. Szacuje się, że z powodu powikłań marskości wątroby związanej etiologicznie z zakażeniem HCV umiera rocznie na świecie 250–300 tysięcy osób [Halota 2014, Szczeklik 2014].

### Genotypy i mutacje

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%). Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych. Patogenność i podatność wirusa na leczenie jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o GT1 wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną (RBV) i było istotnym ograniczeniem w czasach, gdy opcje te stanowiły standard terapeutyczny. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii, zwłaszcza u chorych zakażonych HCV. Obecnie dostępne leki pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1–2 oraz GT4–6, z kolei pacjentów zakażonych GT3 HCV ciągle uznaje się za grupę trudną do leczenia. Genom HCV cechuje się bardzo wysokim stopniem mutagenności, zwłaszcza w obszarze regionu kodującego glikoproteinową otoczkę E2. Na podstawie średniej produkcji kopii wirusa (ok.  $10^4$ – $10^5$  kopii/dobę) oraz wielkości genomu (ok.  $10^4$  nukleotydów) oszacowano, że w przewlekłym zakażeniu liczba nowych mutacji wynosi od  $10^9$  do  $10^{12}$  na dobę. Tak wysoka częstość występowania mutacji stanowi barierę dla przygotowania skutecznej szczepionki, ponieważ odtworzenie struktury konformacyjnej epitopów regionu zmiennego otoczki E2 jest niemalże niemożliwe.

**Tabela 5. Rozpowszechnienie wirusa HCV na świecie według genotypów**

GT	1, 2, 3	4	5	6
Region	Cały świat	Bliski Wschód, Afryka	Południowa Afryka	Azja Południowo-Wschodnia

### Klasyfikacja

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

**Tabela 6. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a**

Punktacja	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęsovą	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęsovą	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęsovą	martwica przeszłowa	marskość

Zródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

**Tabela 7. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir**

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

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

### Etiologia i patogeneza

Czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW typu C:

1. Zakażenie związane z przetoczeniem krwi
2. Duża ilość przetoczonych 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 patogeneza 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 [Szczeklik 2017].

### Epidemiologia

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 [Halota 2014].

Przyjmuje się, że około 20-40% ostrych zakażeń ustępuje spontanicznie. Zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowokomórkowego [Halota 2014].

Porównując sekwencję nukleotydów genu 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 2012].

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 współwystępuje. Współwystępowanie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70%. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną, dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju zwłóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia [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 2014].

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 2014].

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

**Tabela 8. Podział leków stosowanych w leczeniu WZW-C**

Grupy leków	Klasy	Leki
DAA	Inhibitory NS3 (proteazy)	Asunaprewir, Boceprewir, Parytaprewir, Symeprewir, Telaprewir, Grazoprewir *
	Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir, Sofosbuwir
	Inhibitory NS5A	Daklataswir, Ledipaswir, Ombitaswir, Elbaswir *
Interferony	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą łożyskową	PegIFN $\alpha$ 2a, PegIFN $\alpha$ 2b
Inne	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą łożyskową	Rybawiryna

Źródło: Halota 2014; \*oznaczone substancje nieobecne w materiale źródłowym.

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne w WZW-C jest genotyp HCV oraz zaawansowanie włóknienia wątrobowego [Halota 2014]. Kryterium skuteczności leczenia jest nieobecność RNA HCV w surowicy po 12 i 24 tyg. od zakończenia leczenia (oceniana czułym testem z progiem wykrywalności  $< 15 \text{ IU/ml}$ ). 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 przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji miększu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów. Na rokowanie co do wystąpienia SVR (ang. sustained virological response; trwała odpowiedź wirusologiczna) ma wpływ zdolność organizmu pacjenta do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji

zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV SVR zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu 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) [Szczekliki 2014, Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczebność pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” terapią bezinterferonową” z rozpoznaniem głównym ICD-10 B 18.2 w latach 2012-2017 przekazanych przez NFZ otrzymanych pismem z dnia 30.11.2017 r. znak: DGL.036.87.2017.

**Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku  $\geq 18$  lat leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” w latach 2012-2017**

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora
2012**	3 848
2013	5 134
2014	5 092
2015	4 361
2016	1 828
2017*	150

\*dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX \*\* dane za rok 2012 obejmują miesiące VII-XII

**Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku  $\geq 18$  lat leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” w latach 2012-2017**

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora
2015**	2 641
2016	9 872
2017*	11 263

\*dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX \*\* dane za rok 2015 obejmują miesiące X-XII

#### Eksperci kliniczni

**Tabela 11. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	161 500	3 635	40%	pzh.gov.pl Epiter Clin Exp Hepatol 4/2016
Lek. med. Anetta Bartczak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	40 000	3 000	10%	Szacunki własne
Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego	ok 10 500	Ponad 4 tys. bez podziału na genotypy	30-40%	Szacunki własne na podstawie piśmiennictwa

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- [www.easl.eu](http://www.easl.eu),
- [www.paspl.pl](http://www.paspl.pl),
- [www.aasld.org](http://www.aasld.org),
- [www.idsociety.org](http://www.idsociety.org),
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk),
- [www.clinicalguideline.gov](http://www.clinicalguideline.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13.12.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok, Kraj / region	Rekomendowane interwencje
<p><b>AASLD 2017</b> Stany Zjednoczone</p>	<p><b><u>Pacjenci uprzednio nieleczeni</u></b>  <b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b>            U osób z genotypem 1a wirusa, wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg) + grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 8 tyg.;</li> <li>• edipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• edipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) dla pacjentów niezainfekowanych HIV przez 8 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg)+velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> <p>U osób z genotypem 1a wirusa, wcześniej nieleczonych z marskością wątroby, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg) + grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> <p>U osób z genotypem 1b wirusa, wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg) + grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> <p>U osób z genotypem 1b wirusa, wcześniej nieleczonych z marskością wątroby, zalecane leczenie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg) + grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• edipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> <p><b><u>Pacjenci bezskutecznie leczeni</u></b>  <b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW typu C.</b>            U osób z genotypem 1a i 1b wirusa, bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg) + grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 8 tyg.;</li> <li>• ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b></li> </ul> <p>U osób z genotypem 1a i 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się, zalecane leczenie to (dziennie dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbaswir (50 mg)+ grazoprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.;</b></li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 12 tyg.</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1 wirusa bez marskości, wcześniej bezskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory proteazy NS3 (telaprewir, boceprewir lub simeprewir) + peginterferon / rybawiryna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ledipaswir (90 mg) + sofosbuwir (400 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.;</b></li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentasvir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> </ul> <p>U osób z genotypem 1 wirusa z marskością, wcześniej bezskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory proteazy NS3 (telaprewir, boceprewir lub simeprewir) + peginterferon / rybawiryna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12tyg.;</b></li> <li>• glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg).</li> </ul>



Organizacja, rok, Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecany schemat dla pacjentów bez marskości wątroby, u których poprzednie leczenie schematem zawierającym sofosbuwir nie powiodło się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z genotypem 1a sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) + voxilaprewir (100mg) przez 12 tyg.;</li> <li>U osób z genotypem 1 glecaprewir (300 mg) + pibrentaswir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>U osób z genotypem 1b <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b>;</li> </ul> <p>Zalecany schemat dla pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, u których poprzednie leczenie schematem zawierającym sofosbuwir nie powiodło się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z genotypem 1a sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) + voxilaprewir (100 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>U osób z genotypem 1 glecaprewir (300 mg) + p brentaswir (120 mg) przez 12 tyg.;</li> <li>U osób z genotypem 1b <b>sofosbuwir (400 mg) + velpataswir (100 mg) przez 12 tyg.</b>;</li> <li>U osób z genotypem 1 wirusa uprzednio leczonych inh bitorami NS5A zawierającymi DAA schematy <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (400 mg)+velpataswir (100 mg)+voxilaprewir (100mg) przez 12 tyg.</li> </ul> </li> </ul>
EASL 2016 Europa	<p>1. Sofosbuwir+ ledipaswir są rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z genotypem 1 wirusa z lub bez wyrównanej marskości, osób uprzednio leczonych, ale nieleczonych DAA z genotypem 1b z lub bez wyrównanej marskości wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (400 mg) + ledipaswir (90 mg) przez 12 tygodni bez rybawiryny.</li> </ul> </li> <li>U osób uprzednio leczonych, ale nie leczonych DAA, z genotypem 1a, z lub bez wyrównanej marskości wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>• sofosbuwir (400 mg) + ledipaswir (90 mg) + rybawiryna przez 12 tygodni.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Sofosbuwir 400mg + velpataswir 100mg są rekomendowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób uprzednio nieleczonych i leczonych z lub bez wyrównanej marskości wątroby.</li> </ul> <p>3. Ritonawir (50 mg) + paritaprewir (75 mg) + ombitaswir (12,5 mg) + dasabuwir (250 mg) są rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z genotypem 1b z z lub bez wyrównanej marskości wątroby przez 12 tyg.;</li> <li>• U osób uprzednio nieleczonych z genotypem 1b bez marskości przez 8 tyg.;</li> <li>• U osób uprzednio nieleczonych z genotypem 1a bez marskości przez 12 tyg. + rybawiryna;</li> <li>• U osób z genotypem 1a z wyrównaną marskością przez 24 tyg.+ rybawiryna</li> </ul> <p>4. Grazoprewir(100 mg) + elbaswir (50 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z genotypem 1b uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych z lub bez wyrównaną marskością wątroby przez 12 tyg.;</li> <li>• U osób uprzednio nieleczonych i leczonych z genotypem 1a z lub bez wyrównanej marskości przez 16 tyg+ rybawiryna.</li> </ul> <p>5. Sofosbuvir (400 mg) and daclatasvir (60mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób wcześniej nieleczonych z lub bez wyrównanej marskości przez 12 tyg.;</li> <li>• U osób z genotypem 1b wcześniej leczonych, lecz nieleczonych DAA z wyrównaną marskością wątroby lub bez przez 12 tyg.;</li> <li>• U osób z genotypem 1a wcześniej leczonych, lecz nieleczonych DAA z wyrównaną marskością wątroby lub bez przez 12 tyg + rybawiryna;</li> <li>• U osób wcześniej leczonych, lecz nieleczonych DAA, którzy nie tolerują rybawiryny przez 24 tyg.</li> </ul>
DVA 2017 Stany Zjednoczone	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR / GZR (50/100 mg): 1 tabletkę doustnie na dobę <ul style="list-style-type: none"> <li>o GT1a bez polimorfizmu genu NS5A: przez 12 tygodni</li> <li>o GT1b: przez 12 tygodni</li> </ul> </li> <li>• GLE / PIB -8 tyg.</li> <li>o z początkowym HCV RNA &lt;6 milionów jm / ml 12 tyg.</li> <li>• <b>SOF/VEL -12 tyg.</b></li> </ul> <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni, z marskością</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o GT1a bez polimorfizmu genu NS5A: przez 12 tygodni</li> <li>o GT1b: przez 12 tygodni</li> <li>• GLE / PIB -12 tyg.</li> <li>• LDV / SOF -12 tyg.</li> <li>• <b>SOF/VEL -12 tyg.</b></li> <li>• LDV / SOF+RBV -12 tyg. (CTP B,C)</li> <li>• SOF/VEL+RBV -12 tyg. (CTP B,C)</li> </ul> <p>Pacjenci wcześniej leczeni (ale nieleczeni NS5A) z lub bez marskości</p> <p>GLE / PIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednio leczeni inhibitorami PEG-IFN / RBV lub SOF 8 tyg. (bez marskości), 12 tyg. (z marskością)</li> <li>• uprzednio leczeni inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV 12 tyg.</li> <li>• uprzednio leczeni SMV+SOF 12 tyg.</li> </ul> <p><b>SOF/VEL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o GT1b: uprzednio leczenie SOF -przez 12 tygodni</li> <li>o uprzednio leczeni inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV 12 tyg.</li> <li>• LDV / SOF 12 tyg.</li> <li>• po nieskutecznym leczeniu NS3 / 4A + PEG-IFN (+RBV u pacjentów z marskością)</li> </ul> <p>EBR/GZR 12 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o po nieskutecznym leczeniu PEG-IFN + RBV</li> </ul> <p>Pacjenci uprzednio leczeni inh bitorami NS5A z marskości a (CTP A) lub bez marskości</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o SOF/VEL/VOX 12 tyg.</li> <li>o GLE/PIB 16 tyg.</li> </ul> <p>Pacjenci uprzednio leczeni, mieleczeni inhibitorami NS5A z marskości (CTP B i C)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o SOF/VEL+RBV 12 tyg.</li> <li>o LDV/SOF+RBV 12 tyg. (po nieskutecznym leczeniu inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV)</li> </ul> <p>Pacjenci uprzednio leczeni, leczeni inhibitorami NS5A z marskości (CTP B i C)</p>

Organizacja, rok, Kraj / region	Rekomendowane interwencje																								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o SOF/VEL+RBV 24 tyg (schemat niezatwierdzony przez FDA)</li> </ul> SOF = sofosbuwir, VEL = welpataswir, PEG-IFN = peginterferon, GZR = grazoprewir, LDV = ledipaswir, EBR = elbaswir, PrOD = paritaprewir/ritonawir/ombitaswir + dasabuwir, VOX = voxilaprewir GLE = glecaprewir, PIB = pibrentaswir, ASV-asunaprewir																								
<b>NHS 2017</b> <b>Szkocja</b>	<p><b>Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni (wcześniej PEG-IFN / RBV, glecaprevir / pibrentasvir, inhibitory proteazy, sofosbuwir z lub bez interferonu (ale nie inne DAAS) bez marskości</b>            Ombasaswir, Parytaprewir, Rytonawir, Dasabuwir +/-Rybawiryna przez 12 tygodni            Sofosbuwir, Ledipaswir przez 8 tygodni (u pacjentów nieleczonych) lub przez 12 tygodni u pacjentów uprzednio leczonych            Sofosbuwir, Daclataswir przez 12 tygodni            Elbaswir / Grazoprewir przez 12 tygodni, u pacjentów z GT1a z wyjściowym poziomem HCV RNA &gt; 800 000 IU / ml i obecnością polimorfizmu genu NS5A przez 16 tyg + rybawiryna            Glecaprewir / pibrentaswir – przez 8 tygodni</p> <p><b>Pacjenci z marskością wątroby niezależnie od uprzedniego leczenia</b>            Ombasaswir, Parytaprewir, Rytonawir, Dasabuwir, +/- Rybawiryna przez 12 tygodni            Sofosbuwir, Ledipaswir, Ribawiryna przez 12 tygodni            Sofosbuwir, Daclataswir, Ribawiryna przez 12 tygodni            Elbaswir / Grazoprewir przez 12 tygodni            Glecaprewir / pibrentaswir przez 12 tygodni u pacjentów z GT1a z wyjściowym poziomem HCV RNA &gt; 800 000 IU / ml i obecnością polimorfizmu genu NS5A przez 16 tyg + rybawiryna</p>																								
<b>PGE HCV 2017</b> <b>Polska</b>	<table border="1" data-bbox="339 790 1420 1025"> <thead> <tr> <th>Schematy leczenia</th> <th>GT1a</th> <th>GT1b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OBV/PTV/r+DSV+RBV</td> <td>12-24 tyg.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>OBV/PTV/r+DSV</td> <td>-</td> <td>8-12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>ASV+DCV</td> <td>-</td> <td>24 tyg.</td> </tr> <tr> <td>SOF/LDV±RBV</td> <td>8-24 tyg.</td> <td>8-24 tyg.</td> </tr> <tr> <td><b>SOF/VEL±RBV</b></td> <td><b>12 tyg.</b></td> <td><b>12 tyg.</b></td> </tr> <tr> <td>GZR/EBR</td> <td>12-16 tyg.</td> <td>12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>PegIFN<math>\alpha</math>+RBV</td> <td>48 tyg.**</td> <td>48 tyg.**</td> </tr> </tbody> </table> <p>** rekomendowane wyłącznie u dzieci</p> <p>Optymalna terapia zakażeń GT1 u chorych dotychczas nie leczonych, a także z niepowodzeniem terapii PegIFN<math>\alpha</math>+RBV lub terapii trójlekowych z BOC lub TVR obejmuje stosowanie OBV/PTV/r+DSV lub SOF/LDV wymagających w niektórych przypadkach skojarzenia z RBV. Inne dwie kombinacje terapeutyczne to GZR / EBR, ± RBV i SOF / VEL ± RBV. U dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych GT1b można rozważyć zastosowanie ASV+DCV. Stosowanie terapii z interferonem u zakażonych GT1 nie jest zalecane ze względu na gorszy profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z terapią bezinterferonową.</p> <p>Ombitaswir/Parytaprewir/Ritonawir + Dazabuwir. W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV niezależnie od wcześniejszego leczenia (również po nieskutecznej terapii interferonowej trójlekowej) i zaawansowania włóknienia (również w marskości wątroby), OBV/PTV/r+DSV stosujemy przez 12 tygodni bez konieczności podawania RBV. Czas trwania leczenia można zmniejszyć do 8 tygodni u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby stopnia F2 lub niższym. U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, a w marskości wątroby o tej etiologii dodatkowo czas terapii jest wydłużony do 24 tygodni. U chorych z zakażeniem wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b należy postępować tak, jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. Po przeszczepieniu wątroby niezależnie od podtypu HCV stosuje się 24 tygodniową terapię OBV/PTV/r+DSV+RBV. Nie należy stosować OBV/PTV/r+DSV u chorych w klasie C wg. Child-Pugh.</p> <p>Sofosbuwir/Ledipaswir. U pacjentów bez marskości wątroby, którzy nie byli dotychczas leczeni, terapia SOF/LDV powinna trwać 12 tygodni. Skracanie terapii do 8 tygodni nie wydaje się obecnie w pełni potwierdzone praktyką kliniczną. Chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również interferonowej trójlekowej), z marskością wątroby (również zdekompenowaną), a także po przeszczepieniu wątroby należy leczyć SOF/LDV+RBV przez 12 tygodni, a w przypadku niemożności zastosowania RBV terapia SOF/LDV powinna zostać wydłużona do 24 tygodni.</p> <p><b>Sofosbuwir / Welpataswir.</b> Terapia powinna być stosowana przez 12 tygodni niezależnie od stadium zwłóknienia i niepowodzenie wcześniejszego leczenia. Rybawiryna może być brana pod uwagę jako dodatek do schematu terapeutycznego u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby</p> <p>Asunaprewir + Daklataswir. Terapia ASV+DCV może być rozważana u dotychczas nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1b. Czas terapii wynosi 24 tygodnie.</p> <p>Grazoprewir + Elbaswir. U zakażonych GT1 terapia GZR/EBR powinna trwać 12 tygodni. W przypadku chorych po niepowodzeniu terapii interferonowej trójlekowej należy dołączyć RBV. Czas terapii GZR/EBR+RBV należy wydłużyć do 16 tygodni u zakażonych GT1a, jeżeli stwierdzono obecność RAV dla NS5A.</p> <p>Pegylowany interferon <math>\alpha</math> + Rybawiryna. Stosowanie tej terapii przez 48 tygodni jest rekomendowane u dzieci, które ukończyły 3 rok życia.</p> <p>Niepowodzenie terapii bezinterferonowej. Po niepowodzeniu terapii zawierającej dwa DAA (SOF/LDV, ASV+DCV lub GZR/EBR) u zakażonych GT1a należy przeprowadzić testowanie w kierunku RAV przed zaplanowaniem reterapii. Nie jest to konieczne u zakażonych GT1b, gdzie można rozważyć reterapię OBV/PTV/r+DSV±RBV bez testowania w kierunku RAV. W przypadku niepowodzenia OBV/PTV/r+DSV±RBV należy wykonać testowanie w kierunku RAV w celu ewentualnego zaplanowania przyszłej reterapii lekami o wyższej barierze genetycznej od demonstrowanej przez aktualnie dostępne (zwłaszcza inhibitory NS5A).</p>	Schematy leczenia	GT1a	GT1b	OBV/PTV/r+DSV+RBV	12-24 tyg.	-	OBV/PTV/r+DSV	-	8-12 tyg.	ASV+DCV	-	24 tyg.	SOF/LDV±RBV	8-24 tyg.	8-24 tyg.	<b>SOF/VEL±RBV</b>	<b>12 tyg.</b>	<b>12 tyg.</b>	GZR/EBR	12-16 tyg.	12 tyg.	PegIFN $\alpha$ +RBV	48 tyg.**	48 tyg.**
Schematy leczenia	GT1a	GT1b																							
OBV/PTV/r+DSV+RBV	12-24 tyg.	-																							
OBV/PTV/r+DSV	-	8-12 tyg.																							
ASV+DCV	-	24 tyg.																							
SOF/LDV±RBV	8-24 tyg.	8-24 tyg.																							
<b>SOF/VEL±RBV</b>	<b>12 tyg.</b>	<b>12 tyg.</b>																							
GZR/EBR	12-16 tyg.	12 tyg.																							
PegIFN $\alpha$ +RBV	48 tyg.**	48 tyg.**																							
<b>WHO 2014</b> <b>Świat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z genotypem 1 wirusa bez marskości wątroby:</li> <li>- daclataswir + sofosbuwir, ledipaswir+ sofosbuwir przez 12 tyg.</li> <li>U osób z genotypem 1 wirusa z marskością wątroby:</li> <li>- daclataswir/ sofosbuwir, ledipaswir/ sofosbuwir przez 24 tygodnie;</li> <li>- daclataswir/ sofosbuwir/ rybawiryna, ledipaswir/ sofosbuwir / rybawiryna przez 12 tyg.</li> </ul>																								

### Pacjenci dotychczas nieleczeni

Schematy terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów dotychczas nieleczonych, zakażonych GT1 HCV, obejmują: EBR/GZR, GLE / PIB, SOF/LDV, OBV/PTV/r+DSV oraz **SOF/VEL**.

Zgodnie z wytycznymi schematy te, w przypadku pacjentów zainfekowanych HCV GT1a niekiedy mogą wymagać dodatkowego skojarzonego podawania z RBV. Eksperci z PGE HCV u pacjentów zakażonych GT1b bez marskości wątroby dopuszczają także zastosowanie schematu ASV+DCV.

W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV GT1 i marskością wątroby, zaleca się zastosowanie podobnych schematów leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, jednakże należy rozważyć wydłużenie terapii i/lub zastosować leczenie w skojarzeniu z RBV.

### Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wskazują, jako optymalną opcję terapeutyczną, zastosowanie następujących schematów: SOF/LDV ± RBV, GZR/EBR ± RBV, EBR/GZR, **SOF/VEL±RBV**, SOF/VEL/VOX, GLE/PIB oraz OBV/PTV/r+DSV±RBV. W przypadku pacjentów z zakażeniem HCV GT1 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i z marskością wątroby zaleca się podobne schematy leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, aczkolwiek należy rozważyć wydłużenie terapii.

Schematy terapeutyczne zawierające sofosbuwir+welpataswir są rekomendowane przez AASLD 2017, PGE HCV 2017, EASL 2016 i DVA 2017 u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych, a także u większości pacjentów leczonych bezskutecznie. Pozostałe rekomendacje kliniczne nie wymieniają powyższego schematu leczenia. Najprawdopodobniej jest to związane z datą wydania rekomendacji, gdyż schemat sofosbuwir+welpataswir został zarejestrowany w 2016 roku.

## 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii Prof. dr hab. n. med. Piotra Małkowskiego, Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
SOF/LDV ± RBV	Ok 34%*	Ok 25%**	Stosowane obecnie terapie są cenowo porównywalne ze zbliżoną skutecznością	<input type="checkbox"/>	Dane z raportów NFZ* Własne obliczenia**
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	Ok 52%*	Ok 30%**		<input type="checkbox"/>	
GZR/EBR ± RBV	Ok 12%*	Ok 12%**		<input type="checkbox"/>	
ASV + DCV	Ok 2%*	0			

\*Oszacowanie oparte na danych NFZ; \*\*Obliczenia własne

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

- Dazabuwir i ombitaswir + parytaprewir + rytonawir, Daklataswir, Sofosbuwir i sofosbuwir+ledipaswir, Grazoprewir+elbaswir w ramach programu „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”;
- oraz: Rybawiryna, Interferon pegylowany alfa-2a, Interferon pegylowany alfa-2b, Interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b, Symeprewir w ramach programu „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Poziom odpłatności dla wszystkich leków to „bezpłatny”, a wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0,00 PLN. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpow. kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program lekowy
<b>Peginterferonum alfa-2b</b>							
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	311,85	311,85	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219		712,8	748,44	748,44	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318		475,2	498,96	498,96	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417		891	935,55	935,55	B.2.
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516		594	623,7	623,7	B.2.
<b>Ribavirinum</b>							
Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1075.0, Ribavirinum	1728,00	1814,40	1814,40	B.2.
Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	5909990999828		1577,26	1656,12	1656,12	B.2.
<b>Symeprevirum</b>							
Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	1132.0, inhibitory proteazy - symeprewir	9838,8	10330,74	10330,74	B.2.
<b>Interferonum alfa-2a</b>							
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	44,6	46,83	46,83	B.2.; B.1.
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	B.2.; B.1.
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	B.2.; B.1.
<b>Interferonum alfa-2b</b>							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	B.2.; B.1.
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	B.2.; B.1.
<b>Peginterferonum alfa-2a</b>							
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	5902768001013	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	348,32	365,74	365,74	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192		664,99	698,24	698,24	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260		810	850,5	850,5	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984718		664,99	698,24	698,24	B.2.; B.1.
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984817		810	850,5	850,5	B.2.; B.1.
<b>Daklatasvirum</b>							
Daklinza, tabl. powl., 60 mg	28 tabl. powl.	5909991184971	1135.2, Leki przeciwirusowe - daklataswir	45288,72	47553,16	47553,16	B.71.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpow. kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program lekowy
<b>Dasabuvirum</b>							
Exviera, tabl. powł., 250 mg	56 tabl.	8054083006499	1135.1, Leki przeciwwirusowe - dazabuwir	4672,1	4905,71	4905,71	B.71.
<b>Elbasvirum + Grazoprevirum</b>							
Zepatier, tabl. powł., 50+100 mg	28 szt.	5901549325102	1135.5, Leki przeciwwirusowe - elbaswir, grazoprewir	45800,81	48090,85	48090,85	B.71.
<b>Ledipasvirum + Sofosbuvirum</b>							
Harvoni, tabl. powł., 90+400 mg	28 szt.	5391507141217	1135.3, Leki przeciwwirusowe - ledipaswir, sofosbuwir	70200	73710	73710	B.71.
<b>Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum</b>							
Viekirax, tabl. powł., 12,5+75+50 mg	56 tabl.	8054083006888	1135.0, Leki przeciwwirusowe - ombitaswir, parytaprewir, rytonawir	53729,17	56415,63	56415,63	B.71.
<b>Sofosbuvirum</b>							
Sovaldi, tabl. powł., 400 mg	28 szt.	5391507140975	1135.4, Leki przeciwwirusowe - sofosbuwir	62640	65772	65772	B.71.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>SOF/LDV i OBV/PTV/r+DAS</b></p>	<p>„Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT1 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Większość wytycznych oprócz terapii VEL/SOF u chorych z zakażeniem GT1 HCV zaleca stosowanie schematów SOF/LDV, SOF+DCV, GZR/EBR, czy OBV/PTV/r+DAS. Spośród wymienionych finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu objęte zostały terapie SOF/LDV, GZR/EBR oraz OBV/PTV/r+DAS, przy czym zgodnie z danymi sprzedażowymi zebranyymi w aplikacji internetowej <a href="http://ikar.pro">ikar.pro</a> najczęściej stosowanymi opcjami w okresie do czerwca 2017 były OBV/PTV/r+DAS oraz SOF/LDV. Z tego powodu technologie OBV/PTV/r+DAS oraz SOF/LDV jako opcje odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce stanowiąc będą komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.</p> <p>Dodatkowo pacjenci zakażeni GT1b HCV mogą być leczeni również schematem terapii złożonej z DCV+ASV. Podkreślić jednak należy, iż dotychczas ASV nie uzyskał dopuszczenia do obrotu na terenie Polski, przez co jego podawanie odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi. Dodatkowo, rozpowszechnienie leczenia skojarzonego DCV+ASV w warunkach Polskich jest znacznie niższe niż w przypadku schematów OBV/PTV/r+DAS oraz SOF/LDV. Mając na uwadze powyższe schemat DCV+ASV nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.</p> <p>Pacjenci z zakażeniem GT1 HCV, u których stwierdza się niewyrównaną funkcję wątroby w warunkach polskich mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem schematów SOF/LDV. Tym samym SOF/LDV stanowiąc będzie komparator dla ocenianej interwencji w podgrupie chorych z niewyrównaną funkcją wątroby.”</p>	<p>Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana.</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (AALDS/IDSA, EASL, PGE HCV, DVA, GSA) zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT1 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), w tym m.in.: grazoprewir/elbaswir.</p> <p>Preparat grazoprewir/e baswir 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)”.</p> <p>Dodatkowo preparat daklataswir 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)”, przy czym finansowanie dotyczy terapii skojarzonej z asunaprawirem wyłącznie u pacjentów zakażonych GT1b HCV.</p> <p>W świetle najnowszych komunikatów DGL NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań leków grazoprewir/elbaswir oraz daklataswir, należy stwierdzić, że udział tych preparatów w rynku terapii bezinterferonowych wzrasta.</p> <p>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)."</p> <p>W związku z powyższym należałoby rozważyć preparaty grazoprewir/e baswir oraz daklataswir, jako technologie opcjonalne do ocenianej.</p>

## 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 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C z zakażeniem GT1 HCV	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	SOF w dawce 400 mg stosowany w skojarzeniu z VEL w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL): <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia 12-tygodniowa VEL/SOF (VS12),</li> </ul> </li> <li>pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>o terapia 12-tygodniowa VEL/SOF+RBV (VSR12).</li> </ul> </li> </ul>	Stosowanie VEL/SOF niezgodne z ChPL	Zgodnie z ChPL
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDV/SOF w dawce 90 / 400 mg raz na dobę w przypadku pacjentów z zakażeniem GT1 HCV przyjmowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez okres: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 8 tygodni (schemat LS8) lub 12 tygodni (LS12) – u pacjentów uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (lub w przypadku terapii 12-tygodniowej również z wyrównaną marskością),</li> <li>✓ 24 tygodni (schemat LS24) – u chorych uprzednio leczonych lub z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),</li> <li>✓ 12 tygodni w skojarzeniu z RBV (schemat LSR12) – u pacjentów uprzednio leczonych lub z marskością wątroby (w tym również niewyrównaną),</li> </ul> </li> <li>OBV/PTV/r w dobowej dawce 25 mg/150 mg/100 mg (dwie tabletki raz na dobę) przyjmowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez okres: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 8 tygodni lub 12 tygodni w połączeniu z DAS (schematy 3D8 oraz 3D12) – u pacjentów z GT1b HVC z wyrównaną funkcją wątroby,</li> <li>✓ 12 tygodni w połączeniu z DAS i RBV (schemat 3DR12), u pacjentów z GT1a HCV bez marskości, bądź przez okres 24 tygodni (3DR24) u chorych z wyrównaną marskością wątroby.</li> </ul> </li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Patrz komentarz dot. wyboru komparatorów w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność kliniczna VEL/SOF: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24),</li> <li>- odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),</li> <li>- niepowodzenie terapii w trakcie leczenia,</li> <li>- nawrót choroby,</li> <li>✓ jakość życia;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Skuteczność kliniczna VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12);</li> </ul> </li> </ul>		Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ działania niepożądane ogółem,</li> <li>✓ ciężkie działania niepożądane ogółem,</li> <li>✓ działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem,</li> <li>✓ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,</li> <li>✓ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia,</li> <li>✓ zgon</li> <li>✓ ocena wybranych parametrów laboratoryjnych:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>-stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl,</li> <li>-liczba limfocytów &lt;500 / mm<sup>3</sup>,</li> <li>-liczba płytek krwi &lt;50000 / mm<sup>3</sup>,</li> <li>-liczba neutrofilii &lt;750 / mm<sup>3</sup>,</li> <li>-liczba leukocytów &lt;1500 / mm<sup>3</sup>,</li> <li>-bilirubina całkowita &gt;3,0 mg/dl;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Bezpieczeństwo terapii VEL/SOF względem komparatorów (porównanie pośrednie):               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ działania niepożądane ogółem,</li> <li>✓ ciężkie działania niepożądane ogółem,</li> <li>✓ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii,</li> <li>✓ wybrane działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia:</li> </ul> </li> <li>- ból głowy, zmęczenie, nudności, anemia,               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zgon,</li> <li>✓ ocena parametrów laboratoryjnych:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne,</li> <li>• randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo,</li> <li>• badania obserwacyjne oceniające efektywność terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania, w których analizowano wyn ki dla mniej niż 10 osób,</li> <li>• badania, w których populację stanowili:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pacjenci z niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom,</li> <li>✓ pacjenci z ostrym lub nawracającym HCV,</li> <li>✓ narkomani, w tym pacjenci będący na opioidowej terapii zastępczej,</li> <li>✓ bezdomni,</li> <li>✓ wyłącznie pacjenci z HCC,</li> <li>✓ pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej,</li> </ul> </li> <li>• badania, w których stosowano wyłącznie niezarejestrowane schematy leczenia,</li> <li>• badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych (dotyczy badań dla komparatorów).</li> </ul>	Brak uwag
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (dotyczy wyłącznie badań dla komparatorów).</li> </ul>	-	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim.	Publ kacje w językach innych niż angielski, polski.	Brak uwag



#### 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,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- na stronach internetowych konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (EASL, CCO, NATAP),
- na stronach wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- na stronie producenta (Gilead).

Jako datę wyszukiwania badań dla welpataswiru/sofosbuviru (VEL/SOF), preparat Epclusa, podano 24 marca 2017 roku. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia.

W celu odszukania niezależnych raportów oceny technologii medycznych, przeglądów systematycznych i metaanalizy korzystano z baz danych:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews);
- prowadzonych przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Data-base, Ongoing Reviews Database;
- na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE, NIHR, CADTH, HAS, PBAC.

Dokonano także przeglądu rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 11 grudnia 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 analizy skuteczności włączono 7 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2).

Żadna z prac dla VEL/SOF nie odnosiła się do populacji pacjentów po transplantacji wątroby lub oczekujących na transplantację, jak również do populacji z zaawansowaną chorobą nerek (w tym dializowanych) czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii z zastosowaniem DCV/ASV. Ponadto we wszystkich odnalezionych badaniach dla ocenianej technologii przeszczepienie organu stanowiło kryterium wykluczenia z badania. Z tego też powodu w niniejszej analizie nie uwzględniono również badań oceniających technologie alternatywne w populacji pacjentów po wcześniejszej transplantacji wątroby lub oczekujących na transplantację, z zaawansowaną chorobą nerek czy po niepowodzeniu uprzedniej terapii z zastosowaniem schematu DCV/ASV. Nie odnaleziono prac oceniających terapię VEL/SOF w populacji z GT1 HCV przeprowadzonych w rzeczywistości

praktyce klinicznej. Z tego względu nie uwzględniono także takich badań dla innych schematów technologii opcjonalnych.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ASTRAL-1</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie fazy 3, 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.</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF lub PLC przez 12 tygodni, układ równoległy, schemat 5:1</p> <p>Interwencje: Tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD</p> <p>Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia: 12 tyg. OI/ 12 tyg. FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: przewagi (superiority)<sup>1</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Przewlekłe (<math>\geq 6</math> miesięcy) WZW C;</li> <li>• Genotyp: 1, 2, 4, 5 lub 6;</li> <li>• HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL w chwili randomizacji;</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfirię, choroby nowotworowe, hemoglobinopatie);</li> <li>• Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• Przewlekłe choroby wątroby o etiologii innej niż WZW C, kliniczna dekompensacja wątroby, HCC;</li> <li>• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku;</li> <li>• Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi;</li> <li>• Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>• Klinicznie istotna alergia na leki;</li> <li>• Koinfekcja HIV lub HBV;</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią a w przypadku mężczyźni karmiąca partnerka;</li> <li>• Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem;</li> <li>• Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą stosowaną w badaniu;</li> <li>• Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym;</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inhibitorów HCV NS5B lub HCV NS5A;</li> <li>• Poziom ALT i AST <math>&gt;10 \times</math> ULN, bilirubina bezpośrednia <math>&gt;1,5 \times</math> ULN, płytki krwi <math>&lt;50\,000/\mu\text{L}</math>, HbA1c <math>&gt;8,5\%</math>, CLcr <math>&lt;60</math> mL/min, a białka <math>&lt;3</math> g/dL, INR <math>&gt;1,5 \times</math> ULN;</li> <li>• Hemoglobina <math>&lt;11</math> g/dL u kobiet i <math>&lt;12</math> g/dL u mężczyzn;</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: VEL/SOF: 624 PLC: 116</p>	<p>I-rzędowy PK: SVR12</p> <p>Pozostałe PK: HCV RNA <math>&lt; \text{LLOQ}</math> w trakcie terapii, niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE</p>
<p><b>ASTRAL-2 I ASTRAL-3</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu porównania VEL/SOF z terapią standardową (SOF + RBV) u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 2 lub 3</p> <p>Schemat badania:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Przewlekłe (<math>\geq 6</math> miesięcy) zakażenie HCV;</li> <li>• HCV RNA <math>\geq 10^4</math> IU/mL podczas skринingu;</li> <li>• Genotyp 2 (w badaniu ASTRAL-2) lub genotyp 3 (w badaniu ASTRAL-3);</li> <li>• TN lub wcześniejsze niepowodzenie IFN z lub bez RBV (terapia została zakończona co najmniej 8 tyg. przed badaniem, a przyczyną niepowodzenia nie były AE).</li> </ul>	<p>I-rzędowy PK: SVR12 II-rzędowy PK: HCV RNA <math>&lt; \text{LLOQ}</math> w trakcie terapii, SVR4, niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, AE</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>ASTRAL-1: VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 1:1            ASTRAL-2: VEL/SOF przez 12 tyg. lub SOF + RBV przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1</p> <p>Interwencje: Tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów &lt;75kg – 1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg – 1200 mg dziennie</p> <p>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu:            ASTRAL-1: 12 tyg. / 12 tyg.            ASTRAL-2: 12 lub 24 tyg. / 12 tyg.</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Analiza non-inferiority, a w przypadku jej wykazania analiza przewagi (superiority)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe, hemoglobinopatie);</li> <li>• Kliniczna dekompensacja wątroby, HCC;</li> <li>• Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku;</li> <li>• Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi;</li> <li>• Przewlekłe choroby wątroby o etiologii innej niż WZW C;</li> <li>• Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>• Klinicznie istotna alergia na leki;</li> <li>• Koinfekcja HIV lub HBV;</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią, a w przypadku mężczyzn karmiąca partnerka;</li> <li>• Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem;</li> <li>• Nadwrażliwość na którąkolwiek z używanych w badaniu substancji czynnych lub środków pomocniczych;</li> <li>• Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym;</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inhibitorów HCV NS5B i HCV NS5A;</li> <li>• Poziom ALT i AST &gt;10x ULN, bilirubina bezpośrednia &gt;1,5 x ULN, płytki krwi &lt;50 000/μL, HbA1c &gt; 8,5%, CLcr &lt;60 mL/min, albumina &lt;3 g/dL, INR &gt;1,5 x ULN;</li> <li>• Hemoglobina &lt;11 g/dL u kobiet i &lt;12 g/dL u mężczyzn;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w wyniku EKG</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            ASTRAL-2 (GT2 HCV)            VEL/SOF (12 tyg.), SOF+RBV (12 tyg.)            ASTRAL-3 (GT-3 HCV)            VEL/SOF (12 tyg.), SOF+RBV (24 tyg.)</p>	
<p><b>ASTRAL-5</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 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</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF, jednoramienne</p> <p>Interwencje: Tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD</p> <p>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: 12 tyg.OI / do 24 tyg. FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Nie testowano żadnej hipotezy, w badaniu nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe WZW C (≥6 mies.), genotyp 1–6 HCV oceniony podczas skринingu w centralnym laboratorium;</li> <li>• Pacjenci ≥18 r.ż.;</li> <li>• BMI ≥18 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Pacjenci wcześniej leczeni (PegIFN±RBV) lub nieleczeni;</li> <li>• Poziom HCV RNA ≥10<sup>4</sup> IU/ml;</li> <li>• Ocena stanu wątroby;</li> <li>• Infekcja HIV-1;</li> <li>• Przyjmowanie stabilnej, określonej w protokole terapii antyretrowirusowej przez ≥8 tyg.;</li> <li>• Poziom HIV RNA &lt;50 kopii/ml u pacjentów, którzy ukończyli ≥3 mies. terapii antyretrowirusowej;</li> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku reprodukcyjnym będący w związkach heteroseksualnych, mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli wyrazili zgodę na stosowanie metod antykoncepcyjnych określonych w protokole badania;</li> <li>• Dobry ogólny stan zdrowia.</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12  <b>Pozostałe PK:</b> SVR w trakcie leczenia, niepowodzenie leczenia, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża i karmienie piersią lub w przypadku mężczyzn partnerka będąca w ciąży;</li> <li>• Obecność podczas skriningu lub w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. klinicznie istotnej choroby (innej niż WZW C lub infekcja HIV) lub poważnej choroby mogącej wpływać na przebieg leczenia, ocenę lub przestrzeganie zasad protokołu;</li> <li>b. choroby żołądkowo-jelitowej lub stan pooperacyjny mogące wpływać na wchłanianie leku;</li> <li>c. problemy z pobraniem krwi / utrudniony dostęp żylny;</li> <li>d. niewyrównana funkcja wątroby;</li> <li>e. przeszczep narządu;</li> <li>f. istotna choroba płuc, serca, porfiria;</li> <li>g. hospitalizacja z powodu zaburzeń psychiatrycznych, próba samobójcza i/lub okres niedyspozycji z powodu choroby psychiatrycznej w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>h. choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem niektórych chorób, które mogą być wyleczone chirurgicznie, lub podejrzenie choroby nowotworowej;</li> <li>i. istotna alergia na leki;</li> <li>j. infekcja oportunistyczna w ciągu ostatnich 6 mies;</li> <li>k. aktywna, ciężka infekcja (inna niż HIV / HCV) wymagająca antybiotykoterapii pozajelitowej;</li> </ul> </li> <li>• klinicznie istotny nieprawidłowy wyn k EKG podczas skriningu;</li> <li>• Nieprawidłowości laboratoryjne (HIV-1 RNA &gt;50 kopii, liczba limfocytów-T CD4 &lt;100 / mm<sup>3</sup>; ALT &gt;10 x ULN; AST &gt;10 x ULN; bilirubina bezpośrednia &gt;1,5 x ULN; płytki krwi &lt;50 000 / µl; HbA1c &gt;8,5%; CLcr &lt;60 ml/min; stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl; albumina &lt;3 g/dl; INR &gt;1,5 x ULN chyba że pacjent ma hemofilję lub jest na stabilnej terapii antykoagulacyjnej);</li> <li>• Wcześniejsza ekspozycja na SOF lub inne inh bitory NS5B lub NS5A;</li> <li>• Kobiety planujące ciążę lub pobranie komórek jajowych w trakcie trwania badania lub do 30 dni od zakończenia badania;</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV;</li> <li>• Infekcja HBV;</li> <li>• Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• Stosowanie leków niedozwolonych, określonych w protokole;</li> <li>• Przewlekłe, regularne stosowanie leków immunosupresyjnych;</li> <li>• Nadwrażliwość na VEL, SOF lub substancje dodatkowe.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> VEL/SOF: 106 pacjentów</p>	
<p><b>ASTRAL-4</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF skojarzonej z rybawiryną lub bez, u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 1–6 z niewyrównaną marskością wątroby</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF przez 12 tyg. lub VEL/SOF + RBV przez 12 tyg. lub VEL/SOF przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1:1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥18 lat;</li> <li>• Przewlekła (≥ 6 miesięcy) infekcja HCV;</li> <li>• HCV RNA ≥104 IU/mL podczas skriningu;</li> <li>• Udokumentowana marskość wątroby, w klasie B w skali CTP (7–9);</li> <li>• Pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby mogą być włączeni, jeśli data przeszczepu jest planowana co najmniej 12 tygodni po pierwszym dniu badania;</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12 <b>Pozostałe PK:</b> niepowodzenie wirusologiczne, zmiana CTP i MELD w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, AE</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencje: Tabletki złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów &lt;75kg –1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg – 1200 mg dziennie</p> <p>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: VEL/SOF 12 lub 24 tyg OI. / 12 tyg. FU VEL/SOF + RBV 12 OI. / 12 tyg. FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Badanie nie było ukierunkowane na wykazanie różnic pomiędzy poszczególnymi ramionami</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania (choroby płuc, serca, porfiria, choroby nowotworowe);</li> <li>Hospitalizacje / niedyspozycja z powodu chorób psychiatrycznych lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku;</li> <li>Trudności w dostępie lub ograniczony dostęp do żyły przy pobieraniu krwi ;</li> <li>Przeszczep narządu w wywiadzie;</li> <li>Infekcja wymagająca antybiotykoterapii ogólnoustrojowej podczas skriningu;</li> <li>Klinicznie istotna alergia na leki;</li> <li>Brak możliwości wykluczenia HCC za pomocą obrazowania w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;</li> <li>Koinfekcja HIV lub HBV</li> <li>Czynne krwawienie z żyłaków w ciągu 6 miesięcy;</li> <li>Klinicznie istotne nieprawidłowości w wyniku EKG;</li> <li>Medyczne uzasadnienie dla dodatkowych punktów MELD (exception MELD points);</li> <li>Założona przetoka wrotno-systemowa;</li> <li>Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>Nadwrażliwość na którąkolwiek z używanych w badaniu substancji czynnych lub środków pomocniczych;</li> <li>Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym</li> <li>Stosowanie GM-CSF, epoetyny alfa lub innych czynników krwiotwórczych w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych analogów nukleotydu, inhibitorów HCV NS5B lub HCV NS5A;</li> <li>Poziom ALT i AST lub fosfatazy alkalicznej ≥10 ULN, bilirubina &gt;5 mg/dL, płytki krwi ≤30 000/mm<sup>3</sup>, sód &lt;125 mEq/L, CLcr &lt;50 mL/min, hemoglobina &lt;10 g/dL.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> VEL/SOF 12 tyg.-90 pacjentów VEL/SOF + RBV 12 tyg.-87 pacjentów VEL/SOF 24 tyg.-90 pacjentów</p>	
<p><b>Everson 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie otwartej próby fazy 2, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL i SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (HCV GT1–6)</p> <p>Schemat badania: <b>Kohorta A: GT 1; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=28) układ równoległy, schemat 1:1</p> <p><b>Kohorta B: GT 3; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=27) układ równoległy, schemat 1:1</p> <p><b>Kohorta C: GT 2, 4, 5, 6; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg (n=23) vs SOF+VEL 100 mg (n=22) układ równoległy, schemat 1:1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: ≥18 lat;</li> <li>Przewlekłe WZW C;</li> <li>Pacjenci wcześniej nieleczeni;</li> <li>Brak marskości wątroby;</li> <li>Poziom HCV RNA &gt;10 000 IU/ml;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci wcześniej leczeni;</li> <li>Niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>Poziom ALT lub AST &gt;10xULN;</li> <li>Poziom bilirubiny bezpośrednio &gt;1,5xULN;</li> <li>Poziom płytek krwi &lt;90x10<sup>9</sup> komórek/L;</li> <li>Poziom hemoglobiny A1c &gt;8,5%;</li> <li>CLcr &lt;60 mL/min;</li> <li>Poziom hemoglobiny &lt;110 g/L (kobiety) lub &lt;120 g/L (mężczyźni);</li> <li>Poziom albumin &lt;30 g/L;</li> <li>INR &gt;1,5xULN;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> SOF+VEL 100 mg; GT1: 28 pacjentów SOF+VEL 100mg, GT3: 27 pacjentów SOF+VEL 100mg; GT2, 4–6: 22 pacjentów</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12 <b>Pozostałe PK:</b> SVR24, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, poziom HCV RNA &lt;25 IU/l w trakcie leczenia (1, 2, 4 tydz.), SVR w zależności od występowania oporności przed leczeniem, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Kohorta D: GT 1; 8 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg (n=30) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=30) vs SOF+VEL 100 mg (n=29) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=31) schemat 1:1:1:1</p> <p><b>Kohorta E: GT 2; 8 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=25) vs SOF+VEL 100 mg, (n=26) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26) schemat 1:1:1:1</p> <p>Interwencje: VEL w dawce 25 lub 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg) Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: 12 tyg. (Kohorta A, B, C); 8 tyg. (Kohorta D, E) OI/ do 24 tyg. FU Testowana hipoteza wyjściowa: Nie testowano żadnej hipotezy</p>		
<p><b>Pianko 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby fazy 2, 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). Schemat badania: <b>Kohorta A: Brak marskości, GT3; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg, (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=28) vs SOF+VEL 100 mg, (n=27) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p> <p><b>Kohorta B: Marskość, GT3; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg, (n=26) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=25) vs SOF+VEL 100 mg, (n=26) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=26); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p> <p><b>Kohorta C: GT1; 12 tyg.</b> SOF+VEL 25 mg, (n=27) vs SOF+VEL 25 mg +RBV (n=29) vs SOF+VEL 100 mg, (n=27) vs SOF+VEL 100 mg +RBV (n=28); układ równoległy, schemat 1:1:1:1</p> <p>Interwencje: VEL w dawce 25 lub 100 mg QD SOF w dawce 400 mg QD RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta (1000 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów &lt;75 kg; 1200 mg/d w dawce podzielonej u pacjentów ≥75 kg) Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: 12 tyg. OI/ do 24 tyg. FU Testowana hipoteza wyjściowa: Nie testowano żadnej hipotezy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥18 lat;</li> <li>• Przewlekłe WZW C;</li> <li>• Genotyp 1 lub 3 HCV;</li> <li>• Wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem zawierającym IFN z lub bez RBV;</li> <li>• Poziom HCV RNA &gt;10 000 IU/ml.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>• Koinfekcja HBV lub HIV;</li> <li>• Poziom ALT lub AST &gt;10xULN;</li> <li>• Poziom bilirubiny bezpośrednio &gt;1,5xULN;</li> <li>• Poziom płytek krwi &lt;90x10<sup>9</sup> komórek/L;</li> <li>• Poziom hemoglobiny A<sub>1c</sub> &gt;8,5%;</li> <li>• CLcr &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• Poziom hemoglobiny &lt;11 g/dL (kobiety) lub &lt;12 g/dL (mężczyźni);</li> <li>• Poziom albumin &lt;454,55 μmol/L;</li> <li>• INR &gt;1,5xULN;</li> <li>• Osiągnięcie SVR w trakcie wcześniejszej terapii;</li> <li>• Przerwanie wcześniejszej terapii z powodu AE;</li> <li>• Stosowanie wcześniej leku z grupy DAA w terapii HCV.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Brak marskości/ marskość VEL+SOF GT1: 27 pacjentów Brak marskości VEL+SOF GT3: 27 pacjentów Marskość VEL+SOF GT3: 26 pacjentów</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12 <b>Pozostałe PK:</b>, niepowodzenie leczenia, nawrót choroby, poziom HCV RNA &lt;25 IU/l w trakcie leczenia (1., 2., 4. tydz.), SVR w zależności od występowania oporności przed leczeniem, bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>POLARIS-2</b> Źródło finansowania: Gilead Sciences</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF/VOX w porównaniu z VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C, nieleczonych wcześniej DAA</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF przez 12 tygodni, VEL/SOF/VOX przez 8 tygodni</p> <p>Interwencje: 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>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: VEL/SOF 12 tygodni OI / 12 tygodni FU VEL/SOF/VOX 8 tygodni OI / 12 tygodni FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: Non-inferiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• HCV RNA <math>\geq 10000</math> IU/ml podczas skriningu;</li> <li>• Przewlekłe WZW C GT1–6 (<math>\geq 6</math> miesięcy);</li> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leczeni interferonami;</li> <li>• Dobry ogólny stan zdrowia;</li> <li>• BMI <math>\geq 18</math>kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewyrównana marskość wątroby (pacjenci GT3 z wyrównaną również wykluczeni z badania) – marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5-6, fibroscan &gt; 12,5 kPa lub Fibrotest &gt;0,75 + APRI &gt;2;</li> <li>• Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG przy skriningu;</li> <li>• Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C;</li> <li>• Infekcja HBV lub HIV;</li> <li>• Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>• Zażywanie produktów leczniczych zabronionych w protokole badania;</li> <li>• Nadwrażliwość na badany lek, jego metabolity lub substancje pomocnicze.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: VEL/SOF 440 pacjentów</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> SVR4, SVR24, HCV RNA &lt;LLOQ podczas leczenia, zmiana HCV RNA, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (<i>ang. rebound</i>), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa</p>
<p><b>POLARIS-3</b> Źródło finansowania: Gilead Sciences</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii VEL/SOF/VOX oraz 12-tygodniowej terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C GT3 z wyrównaną marskością wątroby, nieleczonych wcześniej DAA</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF przez 12 tygodni, VEL/SOF/VOX przez 8 tygodni</p> <p>Interwencje: 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>Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: VEL/SOF 12 tygodni OI / 12 tygodni FU VEL/SOF/VOX 8 tygodni OI / 12 tygodni FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: superiority<sup>2</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• HCV RNA <math>\geq 10000</math> IU/ml podczas skriningu;</li> <li>• Przewlekłe WZW C GT3 (<math>\geq 6</math> miesięcy);</li> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leczeni interferonami;</li> <li>• Stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole;</li> <li>• Wyrównana marskość wątroby – marskość definiowana jako: Metavir F4, Ishak 5–6, fibroscan &gt; 12,5 kPa lub Fibrotest &gt;0,75 + APRI &gt;2;</li> <li>• Dobry ogólny stan zdrowia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG przy skriningu;</li> <li>• Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C,</li> <li>• Infekcja HBV lub HIV;</li> <li>• Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem;</li> <li>• Zażywanie produktów leczniczych zabronionych w protokole badania.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: VEL/SOF 109 pacjentów</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> SVR4, SVR24, HCV RNA &lt;LLOQ w trakcie leczenia, zmiana HCV RNA względem <i>baseline</i>, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niepełna odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (<i>ang. rebound</i>), brak odpowiedzi oraz nawrót), profil bezpieczeństwa</p>
<p><b>Asselah 2016</b> Źródło finansowania:</p>	<p>Jednoramienne, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe WZW C (<math>\geq 6</math> miesięcy);</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> SVR12, przerwanie leczenia ze względu na AEs</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gilead Sciences	<p>VEL/SOF u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu ASTRAL-1, którzy byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo</p> <p>Schemat badania: VEL/SOF przez 12 tygodni Interwencje: Terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu: VEL/SOF 12 tygodni OI /24 tygodnie FU</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjmowanie PLC w ramach badania ASTRAL-1;</li> <li>• HCV RNA <math>\geq 10\ 000</math> IU/ml podczas skriningu;</li> <li>• Pacjenci wcześniej nieleczeni bądź leczeni przeciw HCV;</li> <li>• W przypadku par heteroseksualnych w wieku rozrodczym stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotne kliniczne choroby (poza WZW C) i inne poważne medyczne schorzenia, mogące wpłynąć na przebieg badania;</li> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu;</li> <li>• Wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu poza akceptowanymi normami;</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie SOF lub innych inh bitorów HCV NS5B lub HCV NS5A;</li> <li>• Koinfekcja HIV lub HBV;</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż WZW C.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> VEL/SOF 111 pacjentów</p>	<p><b>Pozostałe PK:</b> SVR4, SVR24, HCV RNA &lt;LLOQ w trakcie leczenia, zmiana HCV RNA względem <i>baseline</i>, niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niepełna odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (<i>ang. rebound</i>), brak odpowiedzi oraz nawrót)</p>

1-Badanie było ukierunkowane na wykazanie wyższości terapii VEL/SOF nad predefiniowaną SVR wynoszącą 85%.

2-Wykazanie przewagi względem predefiniowanej skuteczności (83%) przy poziomie istotności  $>0,05$

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz badań dotyczących komparatorów wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego znajduje się w rozdziale 3.1 „Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych” AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badań w skali Jadad.

**Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych VEL/SOF przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration**

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	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
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

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny



Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, w zakresie większości domen, metodyka badań klinicznych VEL/SOF charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie. wysokim ryzykiem błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia.

#### **Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:**

- „Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności VEL/SOF z technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych GT1 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.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:**

- 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.
- Badania POLARIS-2 (Jacobson 2016), POLARIS-3 (Foster 2016) nie były dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych.

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „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”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak badań head to head umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję VEL/SOF z placebo, dlatego też Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie. Jednakże analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej. Tabelaryczne zestawienie wyników nie wykazało istotności statystycznej jakiegokolwiek z ocenianych technologii. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.
- Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych VEL/SOF. W badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędnym punktem końcowym był punkt SVR12, który jest surogatem.
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności (badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016).
- 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 możliwości powtórnego włączenia do programu z powodu braku skuteczności wcześniejszej terapii bezinterferonowej oraz refundację terapii bezinterferonowych zawierających inhibitor 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 również będą kwalifikowani do leczenia terapią VEL/SOF.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 7 badań oceniających terapię VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2).

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

#### WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI VEL/SOF U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV Porównanie bezpośrednie

##### Odpowiedź wirusologiczna

##### Skuteczność VEL/SOF względem PLC

Terapia z wykorzystaniem VS12 prowadziła do uzyskania SVR12 u 98% chorych zakażonych GT1 HCV, podczas gdy w ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych.

Tabela 19. Wyniki odpowiedzi wirusologicznej dla porównania VS12 z PLC w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		VEL/SOF	PLC		
<b>ASTRAL-1</b>	Ogółem	323/328 (98)	0/65 (0)	<b>129,79 [8,20; 2053,43]</b>	<b>2 [1; 2]</b>

##### Skuteczność VEL/SOF w populacji ogólnej

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród pacjentów zakażonych GT1 HCV, leczonych VEL/SOF w poszczególnych badaniach, wynosiło od 95% do 100%. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w badanej populacji wynosiło 98%.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w każdym z odnalezionych badań wynosiło <3%, a uśredniony odsetek nawrotów ze wszystkich analizowanych badań wynosił <1%. W żadnej z prac nie zaobserwowano przypadku niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Tabela 20. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VS12 u pacjentów z GT1 HCV

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
<b>SVR12</b>				
<b>ASTRAL-1</b>	III	TN/TE; CC(+/-), wynik ogólny	323/328 (98)	<b>741/756 (98)</b>
		TN/TE; CC(+)	72/73 (99)	
		TN/TE; CC(-)	251/255 (98)	

Badanie	Faza badania	Populacja	Odsetek zdarzeń n/N (%)	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
		TN; CC(+/-)	214/218 (98)	
		TE; CC(+/-)	109/110 (99)	
<b>ASTRAL-5</b>	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	74/78 (95)	
<b>Everson 2015</b>	II	TN; CC(-)	28/28 (100)	
<b>Pianko 2015</b>	II	TE; CC(+/-)	27/27 (100)	
<b>POLARIS-2</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	228/232 (98)	
<b>Asselah 2016</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	61/63 (97)	
<b>Nawrót choroby</b>				
<b>ASTRAL-1</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	2/328 (<1)	<b>7/756 (1)</b>
<b>ASTRAL-5</b>	III	TN/TE; CC(+/-); HIV (+)	2/78 (3)	
<b>Everson 2015</b>	II	TN; CC(-)	0/28 (0)	
<b>Pianko 2015</b>	II	TE; CC(+/-)	0/27 (0)	
<b>POLARIS-2</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	2/232 (<1)	
<b>Asselah 2016</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	1/63 (2)	
<b>Nieprowadzenie w trakcie terapii</b>				
<b>ASTRAL-1</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	0/328 (0)	<b>0/756 (0)</b>
<b>ASTRAL-5</b>	III	TN/TE; CC(+/-); HIV	0/78 (0)	
<b>Everson 2015</b>	II	TN; CC(-)	0/28 (0)	
<b>Pianko 2015</b>	II	TE; CC(+/-)	0/27 (0)	
<b>POLARIS-2</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	0/232 (0)	
<b>Asselah 2016</b>	III	TN/TE; CC(+/-)	0/63 (0)	

TN – pacjenci uprzednio nieleczeni; TE – pacjenci uprzednio leczeni; CC(+)/(-) – obecność/brak wyrównanej marskości wątroby; HIV(+)/(-) – obecność/brak zakażenia HIV.

### Skuteczność VEL/SOF u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Schemat VSR12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u 96% pacjentów z zakażeniem GT1 HCV z niewyrównaną funkcją wątroby. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12, u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

**Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu VSR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby**

Badanie	Odsetek zdarzeń n/N (%)		
	SVR12	Nawrót choroby	Przełom wirusologiczny
<b>ASTRAL 4</b>	65/68 (96)	1/68 (1)	0/68 (0)

### Ocena jakości życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach ASTRAL-1, 2, 3 i 4 przedstawiono w 4 pracach. 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. Kwestionariusze pozwalały na ocenę ogólnego samopoczucia, aktywności fizycznej, zdrowia psychicznego, zmęczenia czy aktywności zawodowej. Wyniki wszystkich kwestionariuszy analizowane były osobno, jak również

przedstawiono ogólną opinię pacjenta dotyczącą efektów leczenia. W celu ujednoczenia prezentowanych rezultatów wyniki z poszczególnych kwestionariuszy zostały przetransformowane na skalę 0–100 pkt, w której wyższy wynik oznacza lepszy efekt terapeutyczny.

### Jakość życia dla porównania VEL/SOF vs PLC

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. Natomiast już 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*;). Obserwowana poprawa utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia. Dla porównania, jedyny wskaźnik, który uległ znaczącej poprawie w grupie PLC, dotyczył domeny odnoszącej się do zmartwień z kwestionariusza CLDQ-HCV (+4,6 pkt;  $p = 0,0016$ ).

W chwili zakończenia terapii (12. tydzień leczenia) w grupie otrzymującej VEL/SOF w 11 z 25 domen/składowych PRO obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości z początku badania. Poprawę zanotowano w domenach:

- ogólny stan zdrowia, witalność, komponenta fizyczna (kwestionariusz SF-36),
- samopoczucie emocjonalne, zmęczenie, wynik ogólny (kwestionariusz FACIT-F),
- aktywność/energia, emocje, zmartwienia, objawy ogólnoustrojowe, wynik ogółem (kwestionariusz CLDQ-HCV).

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, w 20 z 25 analizowanych domen PRO obserwowano istotną poprawę względem wartości na początku badania, 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).

**Tabela 22. Jakości życia u chorych z wyrównaną funkcją wątroby dla porównania VEL/SOF vs PLC**

Domena PRO	Okres leczenia				Okres obserwacji		
	4 tyg.		12 tyg.		12 tyg.		24 tyg.
	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: ogólny stan zdrowia	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: witalność	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: komponenta fizyczna	NS	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑

Domena PRO	Okres leczenia				Okres obserwacji			
	4 tyg.		12 tyg.		12 tyg.		24 tyg.	
	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	PLC	VEL/SOF	
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS↑	
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: zmęczenie	NS	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
FACIT-F: wyn k ogólny	IS↑	NS	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: aktywność/energia	IS↑*	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: emocje	IS↑	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	IS↑	NS	IS↑	NS	IS↑	IS↑	IS↑	
CLDQ-HCV: wynik ogólny	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS	NS	IS↑	IS↑	IS↑	
WPAI:SHP: aktywność	NS	NS	NS	NS	IS↑ (*)	NS	IS↑	

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej (p<0,005); (\*) – istotna statystycznie poprawa względem PLC (p<0,005).

### Jakość życia pacjentów z/bez marskości wątroby otrzymujących VEL/SOF Schematy VEL/SOF bez RBV (VS12)

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). Łącznie w badaniach tych uczestniczyło 1213 pacjentów przyjmujących VS, z których 813 nie miało marskości wątroby, natomiast 230 i 170 miało odpowiednio wyrównaną i niewyrównaną marskość wątroby. Należy przy tym zaznaczyć, że schemat bez RBV nie jest zarejestrowany w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

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 najbardziej wyraźną, istotnie statystyczną poprawę odnotowano u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Poprawę zanotowano w domenach:

- ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego, vitalność, 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).

Korzyść w postaci znamiennej statystycznie poprawy 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 w dalszym ciągu obserwowano poprawę wyników dla poszczególnych domen PRO. 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.

### Schematy VEL/SOF z RBV (VSR12)

Wyniki dotyczące jakości życia wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, stosujących schemat zawierający RBV, pochodzą z 1 badania ASTRAL-4, w którym uczestniczyło łącznie 87 osób leczonych VEL/SOF z RBV przez 12 tygodni.

W 4. tygodniu terapii VSR12 zaobserwowano przejściowe 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 dalszych etapach leczenia obserwowano poprawę wyników PRO. W chwili zakończenia leczenia VSR12 w żadnej z domen nie odnotowano istotnego statystycznie pogorszenia wyniku względem wartości wyjściowych, natomiast stwierdzono utrzymanie istotnej statystycznie poprawy w domenach dotyczących samopoczucia emocjonalnego z kwestionariusza FACI-F oraz zmartwienia z kwestionariusza CLDQ-HCV.

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, znamienne statystycznie poprawa była widoczna już w 19 z 25 badanych domenach (od +7,8 do +19,7 pkt), obserwowana poprawa została uznana za istotną klinicznie.

**Tabela 23. Jakości życia u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby otrzymujących VEL/SOF w połączeniu z RBV**

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji	
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg. <sup>a</sup>
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: ogólny stan zdrowia	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: witalność	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	IS↓	NS	NS	IS↑
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	IS↓	NS	NS	NS
SF-36: komponenta fizyczna	NS	NS	NS	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	IS↓	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	IS↓	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS	IS↑
FACIT-F: zmęczenie	IS↓	NS	NS	IS↑
FACIT-F: wynik ogólny	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: aktywność/energia	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: emocje	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	NS	NS	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: wynik ogólny	NS	NS	IS↑	IS↑
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS	NS
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS	IS↑
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS	IS↑
WPAI:SHP: aktywność	NS	NS	IS↑	IS↑

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej ( $p < 0,01$ ); IS↓ – istotne statystycznie pogorszenie względem wartości wyjściowej ( $p < 0,01$ ). a) Wyniki dla pacjentów, którzy uzyskali SVR12.

### Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF

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. Już w 4. tygodniu od rozpoczęcia terapii obserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w 12 z 26 analizowanych domenach (od +1,9% do +7,6%;  $p < 0,05$ ), a korzystny trend wskazujący na poprawę jakości życia był również obserwowany po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W chwili zakończenia terapii znamiennej 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 porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami obserwowanymi w dopasowanej grupie pacjentów z monoinfekcją HCV, które pochodziły z badania ASTRAL-1. Wyniki porównania po uwzględnieniu czynników zakłócających wskazują, iż pacjenci z koinfekcją HIV poddawani terapii VS12 uzyskują porównywalną korzyść w odniesieniu do poprawy jakości życia, jak pacjenci z populacji ogólnej. W chwili zakończenia terapii VSR12 oraz po 12 tygodniach od zakończenia leczenia poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów z monoinfekcją HCV oraz grupą pacjentów z koinfekcją HCV/HIV.

Tabela 24. Jakość życia pacjentów z koinfekcją HIV otrzymujących VEL/SOF

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SF-36: funkcjonowanie fizyczne	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: ograniczenie pełnienia ról z powodu zdrowia fizycznego	NS	IS↑	IS↑
SF-36: dolegliwości bólowe	NS	IS↑	NS
SF-36: ogólny stan zdrowia	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: witalność	NS	IS↑	IS↑
SF-36: funkcjonowanie społeczne	NS	IS↑	NS
SF-36: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: poczucie zdrowia psychicznego	IS↑	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta fizyczna	NS	IS↑	IS↑
SF-36: komponenta psychiczna	NS	NS	IS↑
SF-6D użyteczność stanu zdrowia	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie fizyczne	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie emocjonalne	IS↑	IS↑	IS↑
FACIT-F: samopoczucie w społeczeństwie	NS	NS	NS
FACIT-F: samopoczucie dot. funkcjonowania	NS	NS	NS
FACIT-F: zmęczenie	NS	IS↑	IS↑
FACIT-F: wynik ogólny	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: aktywność/energia	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: emocje	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: zmartwienia	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: objawy ogólnoustrojowe	IS↑	IS↑	IS↑
CLDQ-HCV: wynik ogólny	IS↑	IS↑	IS↑
WPAI:SHP: produktywność	NS	NS	NS

Domena PRO	Okres leczenia		Okres obserwacji
	4 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
WPAI:SHP: absenteizm	NS	NS	NS
WPAI:SHP: prezenteizm	NS	NS	NS
WPAI:SHP: aktywność	NS	IS↑	IS↑

NS – wynik nieistotny statystycznie; IS↑ – istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej (p<0,05)

## WYNIKI PORÓWNIANIA VEL/SOF WZGLĘDEM AKTUALNIE DOSTĘPNYCH TERAPII U CHORYCH ZAKAŻONYCH GT1 HCV

### Porównanie pośrednie

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie terapii opartej na VEL/SOF względem opcji alternatywnych w leczeniu pacjentów z zakażeniem GT1 HCV. Przeprowadzono zatem porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono średni odsetek osób uzyskujących SVR12 w zależności od rodzaju zastosowanej terapii. W analizie porównawczej uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące schematów zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi dla danej subpopulacji pacjentów.

### Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

Zidentyfikowano 6 badań klinicznych oceniających VS12, 11 prac oceniających różne schematy leczenia oparte na OBV/PTV/r, w połączeniu z DAS ( $\pm$ RBV), oraz 11 badań dotyczących zarejestrowanych schematów zawierających SOF w skojarzeniu z LDV ( $\pm$ RBV). Skumulowane wyniki wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV spośród populacji ogólnej, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności wyrównanej marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99%, w przypadku terapii opartej na technologii 3D, oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS.

**Tabela 25. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV**

Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
<b>Badania dla VEL/SOF</b>				
VS12	ASTRAL-1	GT1; TN/TE; CC(+/-)	323/328 (98)	741/756 (98)
	ASTRAL-5	GT1; TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	74/78 (95)	
	Everson 2015	GT1; TN; CC(-)	28/28 (100)	
	Pianko 2015	GT1; TE; CC(+/-)	27/27 (100)	
	POLARIS-2	GT1; TN/TE; CC(+/-)	228/232 (98)	
	Asselah 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	61/63 (97)	
<b>Badania dla schematów opartych na OBV/PTV/r +DAS</b>				
3D8	GARNET	GT1b; TN; CC(-)	162/166 (98)	162/166 (98)
3D12	PEARL-II	GT1b; TE; CC(-)	91/91 (100)	439/443 (99)
	MALACHITE-I	GT1b; TN; CC(-)	81/83 (98)	
	TURQUOISE-III	GT1b; TN/TE; CC(+)	60/60 (100)	
	PEARL-III	GT1b; TN; CC(-)	207/209 (99)	
3DR12	MALACHITE-I	GT1a; TN; CC(-)	67/69 (97)	665/692 (96)
	MALACHITE-II	GT1a; TE; CC(-)	19/19 (100)	
	SAPPHIRE-I	GT1a; TN; CC(-)	307/322 (95)	
	PEARL-IV	GT1a; TN; CC(-)	97/100 (97)	



Schemat	Badanie	Populacja	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
	SAPPHIRE-II	GT1a; TE; CC(-)	166/173 (96)	
	TURQUOISE-I	GT1a; TE/TN; CC(-)	9/9 (100)	
<b>3DR24</b>	TURQUOISE-II	GT1a; TN/TE; CC(+)	114/121 (94)	<b>114/121 (94)</b>
<b>Badania dla schematów opartych na LDV/SOF</b>				
<b>LS8</b>	ION-3	GT1; TN, CC(-)	202/215 (94)	<b>221/235 (94)</b>
	LONESTAR	GT1; TN, CC(-)	19/20 (95)	
<b>LS12</b>	ION-1	GT1; TN; CC(+/-)	211/214 (99)	<b>1291/1333 (97)</b>
	ION-2	GT1; TE; CC(+/-)	102/109 (94)	
	ION-3	GT1; TN, CC(-)	206/216 (95)	
	ION-4	GT1; TN/TE; CC(+/-); HIV(+)	314/327 (96)	
	LONESTAR	GT1; TN, CC(-)	18/19 (95)	
		GT1; TE; CC(+/-)	18/19 (95)	
	ELECTRON	GT1; TE; CC(+)	7/10 (70)	
	Mizokami 2015	GT1; Ogółem	171/171 (100)	
	NIAID ERADICATE	GT1; TN; bez marskości; HIV	49/50 (98)	
	Lim 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	92/93 (99)	
	Chuang 2016	GT1; TN/TE; CC(+/-)	83/85 (98)	
SYNERGY GT1	GT1; TN; CC(+/-)	20/20 (100)		
<b>LS24</b>	ION-1	GT1; TN, CC(+)	31/32 (97)	<b>214/218 (98)</b>
	ION-2	GT1; TE; CC(+/-)	108/109 (99)	
	SIRIUS	GT1; TE; CC(+)	75/77 (97)	
<b>LSR12</b>	ION-1	GT1; TN; CC(+)	33/33 (100)	<b>351/359 (98)</b>
	ION-2	GT1; TE; CC(+/-)	107/111 (96)	
	LONESTAR	GT1; TE; CC(+/-)	21/21 (100)	
	ELECTRON	GT1; TE; CC(-)	9/9 (100)	
		GT1; TE; CC(+)	9/9 (100)	
	SIRIUS	GT1; TE; CC(+)	74/77 (96)	
	Mizokami 2015	GT1; TE; CC(-)	64/64 (100)	
GT1; TN/TE; CC(+)		34/35 (97)		

Porównanie pośrednie z komparatorami w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby

Skuteczność analizowanych technologii w subpopulacji pacjentów z zakażeniem GT1 HCV i niewyróbną marskością wątroby oceniano w 1 badaniu dla VSR12 (ASTRAL-4) oraz w 2 pracach dla schematu LSR12 (SOLAR-1 i SOLAR-2). W podgrupie pacjentów szczególnie obciążonych chorobą, z niewyróbną funkcją wątroby, schemat VSR12 pozwalał na uzyskanie SVR12 u 96% pacjentów z GT1 HCV. Średni odsetek remisji wirusologicznych u osób poddanych leczeniu z wykorzystaniem technologii opcjonalnej (LSR12) był niższy i wynosił 87%.

**Tabela 26. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby zakażonych GT1 HCV**

Schemat	Badanie	CTP	SVR12 [n/N (%)]	
			Wynik jednostkowy	Wynik łączny
VSR12	ASTRAL-4	B – 89% C – 5%	65/68 (96)	65/68 (96)
LSR12	SOLAR-1	CTP-B	25/29 (86)	80/92 (87)
		CTP-C	18/20 (90)	
	SOLAR-2	CTP-B	20/23 (87)	
		CTP-C	17/20 (85)	

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań, w których bezpieczeństwo terapii VEL/SOF porównywane było w sposób bezpośredni do aktywnych komparatorów. W ramach niniejszej analizy dokonano zatem oceny profilu bezpieczeństwa tej terapii poprzez zestawienie uśrednionych surowych odsetków ryzyka raportowanych zdarzeń niepożądanych dla schematów VS12 w populacji ogólnej oraz VSR12 w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby. Profil bezpieczeństwa VS12 porównano dodatkowo z PLC (badanie ASTRAL-1). Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania dla wszystkich ocenianych technologii spełniających kryteria włączenia do analizy, biorąc pod uwagę zdefiniowane wcześniej zdarzenia niepożądane.

##### Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF vs PLC

Wyniki randomizowanego badania porównującego VEL/SOF względem PLC u pacjentów zakażonych HCV GT1-2 i GT4-6. (ASTRAL-1) wskazują, iż oceniana interwencja charakteryzuje się zbliżonym do PLC profilem bezpieczeństwa, nie powodując zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem, w tym również zdarzeń o ciężkim nasileniu (SAE) oraz epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym: bólu głowy, zmęczenia, zapalenia nosogardzieli, wystąpienia nudności, redukcji stężenia hemoglobiny poniżej <10g/dl oraz zgonu.

**Tabela 27. Profil bezpieczeństwa dla porównania VS12 z PLC – porównanie bezpośrednie**

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)	1,02 [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]

##### Ocena ryzyka działań niepożądanych w terapii z wykorzystaniem VEL/SOF

Podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyróbną funkcją wątroby, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych leczonych z wykorzystaniem schematu VS12 wystąpienie działań niepożądanych ogółem odnotowano u 76% pacjentów, przy czym zdarzenia określone jako ciężkie występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło około 2%. Przedwczesne przerwanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowano u 0,4% leczonych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii z wykorzystaniem

schematu VS12 należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) i zapalenie nosogardzieli (11%). Pozostałe zdarzenia raportowano u mniej niż 10% pacjentów. Ogółem, we wszystkich badaniach rekrutujących pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, leczonych VR12, stwierdzono 3 zgony, co odpowiadało śmiertelności na poziomie 0,15%, przy czym w żadnym przypadku nie raportowano związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym leczeniem. Nieprawidłowości laboratoryjne w stopniu 3. i 4. obserwowano u 6% pacjentów, przy czym znacznego stopnia odstępstwa od normy dla poszczególnych parametrów występowały bardzo rzadko, z częstością nieprzekraczającą 1%.

U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby stosujących terapię VSR12 stwierdzono wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych niż w populacji ogólnej, co może być związane zarówno z ciężkim stanem klinicznym, wynikającym z zaawansowanej choroby wątroby, oraz ogólnie złym stanem zdrowia badanych, jak i z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii zawierającej RBV. Odsetek osób raportujących AE ogółem w tej grupie chorych wyniósł 91%, SAE raportowano u 16% pacjentów, a 5% chorych wymagało przedwczesnego przerwania leczenia z powodu AE. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Również nieprawidłowości laboratoryjne obserwowano u znacznego odsetka pacjentów.

**Tabela 28. Surowe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami VS12 oraz VSR12**

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
Populacja	TN/TE; CC(+/-); HIV(+/-)	niewyrównana marskość
AE ogółem	1479/1958 (76)	79/87 (91)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	8/1958 (<1)	4/87 (5)
AE stopnia 3–4 ogółem	57/1958 (3)	11/87 (13)
SAE ogółem	45/1958 (2)	14/87 (16)
SAE związane z leczeniem	0/549 (0)	1/87 (1)
Zgon	3/1958 (<1)	3/87 (3)
Zmęczenie	415/1958 (21)	34/87 (39)
Ból głowy	498/1958 (25)	18/87 (21)
Nudności	219/1958 (11)	22/87 (25)
Bezsennaść	129/1847 (7)	12/87 (14)
Biegunka	116/1547 (7)	18/87 (21)
Astenia	73/1173 (6)	bd
Ból mięśni	42/1173 (4)	bd
Zapalenie nosogardzieli	126/1112 (11)	bd
Ból pleców	50/1250 (4)	bd
Ból stawów	77/1279 (6)	bd
Kaszel	64/1146 (6)	9/87 (10)
Ból w nadbrzuszu	20/626 (3)	bd
Ból brzucha	12/549 (2)	bd
Skurcze mięśni	14/549 (3)	10/87 (11)
Wymioty	10/626 (2)	bd
Drażliwość	31/568 (5)	bd
Świąd	16/491 (3)	4/87 (5)
Niestrawność	14/488 (3)	bd
Wysypka	6/157 (4)	bd

Punkt końcowy	VS12 [n/N (%)]	VSR12 [n/N (%)]
Niepokój	1/77 (1)	bd
Ból gardła	5/77 (6)	bd
Bolesne miesiączkowanie	4/77 (5)	bd
Duszność	bd	9/87 (10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/106 (8)	bd
Anemia	bd	27/87 (31)
Zaparcia	6/77 (8)	bd
Zawroty głowy	bd	3/87 (3)
<b>Nieprawidłowości laboratoryjne</b>		
Nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3–4.	127/1958 (6)	bd
Liczba limfocytów <500 / mm <sup>3</sup> a	11/1741 (1)	12/87 (14) <sup>b</sup>
		12/87 (14) <sup>c</sup>
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	7/1741 (<1)	20/87 (23)
Stężenie hemoglobiny <8,5 g/dl	0/1192 (0)	6/87 (7)
Liczba płytek krwi <50 000 / mm <sup>3</sup>	5/1741 (<1)	10/87 (11)
Liczba neutrofilii <750 / mm <sup>3</sup>	10/1436 (1)	1/87 (1) <sup>d</sup>
		1/87 (1) <sup>e</sup>
Liczba leukocytów <1500 / mm <sup>3</sup>	1/706 (<1)	1/87 (1) <sup>f</sup>
		1/87 (1) <sup>g</sup>
Bilirubina całkowita >3,0 mg/dl <sup>h</sup>	9/1847 (<1)	22/87 (27)

a) W badaniu ASTRAL-2, podano, że u jednego pacjenta raportowano liczbę limfocytów <500 / mm<sup>3</sup>, z kolei u 2 pacjentów 350–500 / mm<sup>3</sup>; uznano, iż wynik ten prawdopodobnie jest błędny, oraz że najprawdopodobniej w pierwszym przypadku chodzi o liczbę limfocytów <350 / mm<sup>3</sup> (podobnie jak to było raportowane w badaniu ASTRAL-4)

b) Liczba limfocytów 350–500 / mm<sup>3</sup>

c) Liczba limfocytów <350 / mm<sup>3</sup>

d) Liczba neutrofilii 500–750 / mm<sup>3</sup>

e) Liczba neutrofilii <500 / mm<sup>3</sup>

f) Liczba leukocytów 1000–1500 / mm<sup>3</sup>

g) Liczba leukocytów <1000 / mm<sup>3</sup>

h) W niektórych badaniach (Everson 2015, Pianko 2015, POLARIS-1, POLARIS-2) wynik przedstawiono jako poziom bilirubiny >2,5xULN, co w przybliżeniu odpowiada wartości >3,0 mg/dl.

#### Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby

Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania profili bezpieczeństwa wszystkich ocenianych technologii, jak również brak badań pozwalających na przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie uśrednionych odsetków poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno dla ocenianej interwencji, jak i dla schematów technologii opcjonalnej (porównanie pośrednie bez dostosowania). W tym celu wykorzystano ze wszystkich dostępnych danych raportowanych w publikacjach spełniających kryteria włączenia do analizy, uwzględniających ocenianą interwencję oraz technologie opcjonalne. Do analizy dla poszczególnych schematów włączono:

- VS12 – 9 badań obejmujących łącznie 1958 pacjentów z GT1–6 HCV,
- 3D8 – 1 badanie uwzględniające 166 pacjentów z GT1b HCV,
- 3D12 – 4 badania obejmujące 447 pacjentów z GT1b HCV,
- 3DR12 – 6 badań obejmujących 1134 pacjentów z GT1 HCV,
- 3DR24 – 1 badanie uwzględniające 172 pacjentów z GT1 HCV,
- LS8 – 2 badania obejmujące 235 pacjentów z GT1 HCV,
- LS12 – 10 badań obejmujących 1341 pacjentów z GT1 HCV,
- LS24 – 3 badania obejmujące 403 pacjentów z GT1 HCV,
- LSR12 – 6 badań uwzględniających 614 pacjentów GT1 HCV.

W trakcie trwania terapii VEL/SOF zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 75% pacjentów, podczas gdy skumulowane ryzyko AE dla poszczególnych interwencji opcjonalnych wynosiło 67–91%, w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DAS±RBV oraz 66–83% w przypadku schematów zawierających LDV/SOF±RBV. Numerycznie najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano u pacjentów, przyjmujących terapię bez RBV przez krótki okres czasu (8 tygodni). AE ogółem raportowano u 66% i 67% odpowiednio podczas terapii LS8 i 3D8, należy jednak podkreślić, iż schematy te zarezerwowane są wyłącznie do stosowania u pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Z kolei wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni, jak i dodanie RBV przyczyniają się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 83%, 85% i 91% odpowiednio podczas terapii schematami LSR12, LS24, 3DR12 i 3DR24.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 2% pacjentów otrzymujących VS12. Porównywalne ryzyko SAE obserwowano w przypadku większości schematów terapii alternatywnych, z wyjątkiem najdłuższych schematów leczenia 3DR24 i LS24, w przypadku których ryzyko zdarzeń wynosiło odpowiednio 5% oraz 8%. W żadnym ze schematów odsetek zgonów nie przekroczył 1%.

Ból głowy, zmęczenie oraz nudności stanowiły najczęstsze zdarzenia w przypadku wszystkich schematów terapii przeciwwirusowej, przy czym wydłużenie czasu trwania leczenia oraz dodanie RBV przyczyniało się do wzrostu odsetka chorych raportujących wymienione działania niepożądane. Ponadto równoczesne przyjmowanie RBV wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anemii. Odsetek pacjentów z anemią wynosił 5%, 11% oraz 12% odpowiednio w trakcie terapii 3DR12, 3DR24 oraz LSR12, podczas gdy wyniki badań laboratoryjnych wskazują na niewielkie ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w trakcie terapii VS12 (stężenie hemoglobiny <10 g/dl obserwowano średnio u <1% chorych).

**Tabela 29. Profil bezpieczeństwa terapii VEL/SOF i terapii alternatywnych u chorych z zakażeniem GT1 HCV i wyrównaną funkcją wątroby**

Rodzaj zdarzenia	Ryzyko zdarzenia [n/N (%)]								
	VS12	3D8	3D12	3DR12	3DR24	LS8	LS12	LS24	LSR12 <sup>a</sup>
	TN/TE CC(+/-)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(-)	TN/TE CC(+)	TN CC(-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)	TN/TE CC(+/-)
<b>AE ogółem</b>	1479/1958 (76)	111/166 (67)	301/447 (67)	965/1134 (85)	156/172 (91)	154/235 (66)	942/1331 (71)	333/403 (83)	487/596 (82)
<b>SAE</b>	45/1958 (2)	2/166 (1)	7/447 (2)	21/1134 (2)	8/172 (5)	4/235 (2)	25/1341 (2)	32/403 (8)	13/614 (2)
<b>AE prowadzące do utraty</b>	8/1958 (<1)	1/166 (<1)	0/447 (0)	7/1134 (1)	4/172 (2)	0/235 (0)	4/1341 (<1)	4/403 (1)	2/614 (<1)
<b>Zgon</b>	3/1958 (<1)	0/166 (0)	-	0/297 (0)	0/172 (0)	0/215 (0)	1/1273 (<1)	0/326 (0)	1/498 (<1)
<b>Ból głowy</b>	498/1958 (25)	35/166 (21)	98/447 (22)	361/1134 (32)	53/172 (31)	32/235 (14)	242/1341 (18)	110/403 (27)	112/614 (18)
<b>Zmęczenie</b>	415/1958 (21)	28/166 (17)	80/447 (18)	346/1134 (31)	80/172 (47)	45/235 (19)	210/1170 (18)	94/403 (23)	137/444 (31)
<b>Nudności</b>	219/1958 (11)	10/166 (6)	26/447 (6)	237/1134 (21)	35/172 (20)	17/235 (7)	109/1248 (9)	44/403 (11)	85/614 (14)
<b>Anemia</b>	bd	-	15/447 (3)	61/1134 (5)	18/172 (11)	2/235 (1)	5/748 (1)	1/326 (<1)	63/528 (12)
<b>Stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dL</b>	7/1741 (<1)	0/166 (0)	1/447 (<1)	54/1129 (5)	19/172 (11)	0/235 (0)	6/926 (1)	1/403 (<1)	39/596 (7)

a) Do analizy bezpieczeństwa zostały włączone badania, w których schemat stosowano również w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi), wyniki w tej populacji nie były uwzględniane w analizie skuteczności.

#### Analiza bezpieczeństwa dla porównania VEL/SOF z technologiami alternatywnymi w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby

Analizę ryzyka wystąpienia AE w subpopulacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dla schematu VSR12 przedstawiono w oparciu o wyniki jednego badania (ASTRAL-4). Dane na temat profilu bezpieczeństwa dostępnej w warunkach polskich terapii opcjonalnej (LSR12) pochodzą z dwóch badań eksperymentalnych (SOLAR-1 i SOLAR-2).

Terapia VSR12 przyczyniała się do wystąpienia AE u 91% pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, co u 5% pacjentów stanowiło przyczynę przerwania terapii. Dla porównania, u pacjentów stosujących terapię

LSR12 – AE ogółem raportowano u 97%, a ryzyko przerwania leczenia z powodu AE wynosiło 8%. Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 16% pacjentów stosujących terapię VSR12 oraz u 24% pacjentów przyjmujących terapię LSR12, przy czym w przypadku terapii opcjonalnej ryzyko zdarzeń było niższe u pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (CTP B) w porównaniu z pacjentami z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby (CTP C) – 10% vs 40%.

Anemia wystąpiła u 31% pacjentów przyjmujących VSR12, a obniżone stężenie hemoglobiny (<10 g/dl) obserwowano u 23% chorych. Dla porównania, podczas terapii LSR12 anemię raportowano u 9% i 19% pacjentów odpowiednio z CTP B i CTP C, a obniżony poziom hemoglobiny odpowiednio u 10% i 40% chorych.

**Tabela 30. Profil bezpieczeństwa terapii VEL/SOF i terapii alternatywnych u chorych z zakażeniem GT1 HCV i niewyróbną marskością wątroby**

Punkt końcowy	VSR12 [n/N (%)]	LSR12 [n/N (%)]		
	CTP B <sup>a</sup>	CTP B	CTP C	Łącznie CTP B/C
AE ogółem	79/87 (91)	56/58 (97)	47/48 (98)	103/106 (97)
AE prowadzące do przerwania terapii	4/87 (5)	2/58 (3)	7/48 (15)	9/106 (8)
SAE	14/87 (16)	6/58 (10)	19/48 (40)	25/106 (24)
Zgon	3/87 (3)	1/58 (2)	2/48 (4)	3/106 (3)
Zmęczenie	34/87 (39)	27/58 (47)	18/48 (38)	45/106 (42)
Nudności	22/87 (25)	-	-	-
Ból głowy	18/87 (21)	-	-	-
Anemia	27/87 (31)	5/58 (9)	9/48 (19)	14/106 (13)
Hemoglobina <10 g/dl	20/87 (23)	6/58 (10)	19/48 (40)	25/106 (24)

a) Wszyscy pacjenci mieli CTP B w trakcie skriningu, aczkolwiek w chwili rozpoczęcia badania (*baseline*) 10 (11%) pacjentów miało CTP A lub C, co odzwierciedla dynamiczne zmiany w CTP w tej populacji pacjentów.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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 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. 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 10 g/dl i 8,5 g/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.

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

**Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane [ChPL Eplclusa].

### **Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla VEL/SOF**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania VEL/SOF, jak również SOF, który wchodzi w skład ocenianej interwencji. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA);
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Eplclusa.

### **Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SOF**

Odnaleziono dziewięć ostrzeżeń dotyczących stosowania substancji leczniczej SOF, dokumenty zostały opublikowane na przestrzeni 4 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 ciążyowych.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf) [data dostępu 1.12.2017]

Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF dotyczące łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwwirusowym – 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 przeciwwirusowych. 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.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/04/news\\_detail\\_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [data dostępu 1.12.2017]

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document/lbrary/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2015/05/WC500186846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/lbrary/PRAC_recommendation_on_signal/2015/05/WC500186846.pdf) [data dostępu 1.12.2017]

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/sofosbuvir-with-daclatasvir-sofosbuvir-and-ledipasvir-risks-of-severe-bradycardia-and-heart-block-when-taken-with-amiodarone> [data dostępu 1.12.2017]

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm439662.htm> [data dostępu 1.12.2017]

Pod koniec roku 2016 EMA wydała dokument potwierdzający wcześniejsze zalecenia przeprowadzania testów wykrywających HBV podczas stosowania leków o działaniu przeciwwirusowym (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 również 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.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/12/WC500218204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf) [data dostępu 1.12.2017]

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antiviral-interferon-free-regimens-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-hepatitis-b-reactivation> [data dostępu 1.12.2017]

<http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-03012017-r-w-sprawie-potwierdzenia-przez-ema-zalecenia-przeprowadzania-test%C3%B3w> [data dostępu 1.12.2017]

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-antivirals-to-treat-chronic-hepatitis-c-risk-of-interaction-with-vitamin-k-antagonists-and-changes-in-inr> [data dostępu 1.12.2017]

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

### 4.3. Komentarz Agencji

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 7 badań oceniających terapię VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2).

#### Skuteczność VEL/SOF względem PLC

Terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u 98% pacjentów, niezależnie od obecności marskości wątroby, historii wcześniejszego leczenia, jak również obecności wirusa HIV. W ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowane na podstawie wszystkich badań było niskie i nie przekraczało 1%. Nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia. U pacjentów z WZW C z niewyróbną marskością wątroby SVR12 uzyskało 96% chorych zakażonych GT1 HCV. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

#### Jakość życia

Stosowanie terapii VEL/SOF miało pozytywny wpływ na jakość życia oraz inne efekty raportowane przez pacjentów, oceniane za pomocą 4 kwestionariuszy: SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV oraz WPAI:SHP. W grupach, w których stosowano VEL/SOF istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano w większości analizowanych domen, w tym odnośnie do: ogólnego stanu zdrowia, witalności, zdrowia fizycznego czy emocjonalnego. Poprawy nie obserwowano natomiast u pacjentów stosujących PLC. Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyróbną marskością wątroby.

#### Analiza porównawcza

Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej VEL/SOF względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Niemniej odnalezione dowody naukowe wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi posiada zbliżoną skuteczność wyrażoną średnim, bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Skumulowane wyniki dostępnych badań wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV w populacji ogólnej z wyróbną funkcją wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99% w przypadku terapii opartej na technologii 3D oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS.

Badania wykazały, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV u chorych z niewyróbną funkcją wątroby pozwala uzyskać SVR12 średnio u 87% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii w schemacie VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych.



### Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania H2H wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy VS12 a PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (78% vs 77%; RR = 1,01 [0,91; 1,13]),
- SAE ogółem (2% vs 0%; RR = 5,80 [0,35; 96,32]),
- AE prowadzących do przerwania terapii (0,2% vs 2%; RR = 0,09 [0,01; 1,02]),
- zgonu (0,2% vs 0%; RR = 0,56 [0,02; 13,70]),
- poszczególnych AE, w tym: bólu głowy (29% vs 28%; RR = 1,03 [0,75; 1,40]), zmęczenia (20% vs 20%; RR = 1,02 [0,68; 1,52]), zapalenia nosogardzieli (13% vs 10%; RR = 1,22 [0,69; 2,17]), nudności (12% vs 11%; RR = 1,07 [0,62; 1,87]),
- nieprawidłowości laboratoryjnych – stężenia hemoglobiny <10 g/dl (0,3% vs 0%; RR = 0,94 [0,05; 19,37]).

W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych otrzymujących podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 76% pacjentów. Działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii, oraz zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło odpowiednio 0,4% oraz 2%. Dla żadnego z ciężkich działań niepożądanych nie raportowano związku z przyjmowaną terapią. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) i zapalenie nosogardzieli (11%).

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania nie wykazują istotnych różnic profilu bezpieczeństwa najpowszechniej stosowanych schematów ocenianych interwencji. Skumulowane ryzyko AE dla poszczególnych schematów interwencji opcjonalnych wynosiło 67–91%, w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DAS±RBV, oraz 66–83% w przypadku schematów zawierających LDV/SOF±RBV. Numerycznie najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano w grupach skróconego, 8-tygodniowego leczenia bez RBV, który wynosił 66% i 67%, odpowiednio podczas terapii LS8 i 3D8. Należy jednak podkreślić, iż schematy te zarezerwowane są wyłącznie do stosowania w podgrupie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni, jak i dodanie RBV przyczyniają się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 83%, 85% i 91% odpowiednio podczas terapii schematami LSR12, LS24, 3DR12 i 3DR24. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 1–2% chorych otrzymujących terapie trwające 8–12 tygodni, podczas gdy w przypadku schematów 3DR24 oraz LS24 odsetek SAE wynosił odpowiednio 5% oraz 8%. Podobnie ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych było niższe u chorych przyjmujących VS12 w porównaniu z dłuższymi schematami zawierającymi RBV. Ponadto terapie, w których skład wchodzi RBV, cechują się stosunkowo dużym ryzykiem wystąpienia anemii wynoszącym 5% dla schematu 3DR12, 11% dla 3DR24 oraz 12% dla LSR12, podczas gdy ryzyko tego zdarzenia w przypadku terapii VS12 jest niewielkie (u 0,4% pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl).

U szczególnie obciążonej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych według schematu VSR12, AE ogółem obserwowane były u 91% chorych, SAE u 16%, a do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie przyjmującej LSR12 wynoszący 97%, jak również wyższy odsetek zdarzeń o ciężkim nasileniu (24%), aczkolwiek terapia LSR12 rzadziej prowadziła do wystąpienia anemii, którą raportowano u 19% pacjentów.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy oraz 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy.

## 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 genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania”.

##### Technika analityczna

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

##### Porównywane interwencje i populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby. W obliczeniach analizy ekonomicznej wejściowa kohorta pacjentów, w zależności od porównania, obejmuje pacjentów:

- z genotypem 1 bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby, gdzie rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne stopie zwłóknienia jest zgodny z określoną charakterystyką początkową;
- z genotypem 1 bez marskości wątroby, jeżeli interwencja oceniana lub komparator jest możliwy do zastosowania wyłącznie u chorych bez marskości wątroby;
- z genotypem 1 oraz marskością wątroby (wyrównaną), jeżeli interwencja oceniana lub komparator jest możliwy do zastosowania wyłącznie u chorych z marskością wątroby;
- z niewyrównaną marskością wątroby.

W ramach niniejszej analizy ocenianymi interwencjami są następujące schematy leczenia:

- VEL/SOF stosowany przez 12 tygodni u pacjentów bez marskości lub z marskością wątroby (wyrównaną);
- VEL/SOF + RBV stosowany przez 12 tygodni u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

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

**Tabela 31. Zestawienie komparatorów dla VEL/SOF ± RBV**

Populacja	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Skrót
GT1	LDV/SOF	8 tyg.	LS8
	LDV/SOF	12 tyg.	LS12
	LDV/SOF	24 tyg.	LS24
	LDV/SOF + RBV	12 tyg.	LSR12
	OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tyg.	3DR12
	OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tyg.	3DR24
	OBV/PTV/r + DAS	8 tyg.	3D8
	OBV/PTV/r + DAS	12 tyg.	3D12
GT1 oraz DC	SOF/LDV + RBV	12 tyg.	LSR12

##### 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 pacjenta (NFZ+P).

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

### 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 Ms Excel. 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 24 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 rysunku poniżej.

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.

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

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.

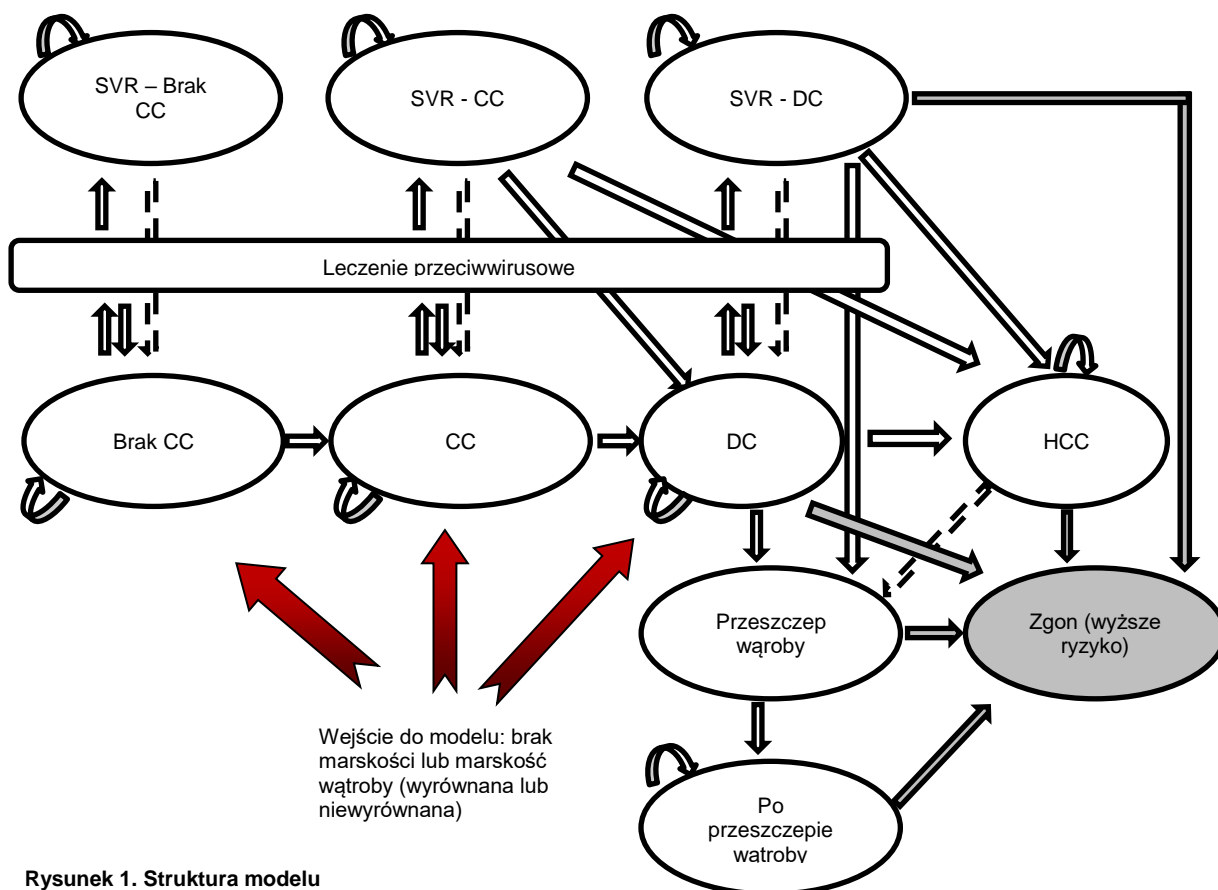
W modelu uwzględniono możliwości wystąpienia nawrotu wirusa.

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.

Rysunek poniżej przedstawia schemat zasadniczej części modelu.



Rysunek 1. Struktura modelu

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1. W odnalezionych badaniach przeważają chorzy z genotypem 1 wirusa HCV.

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

W obliczeniach analizy w wariancie podstawowym strukturę pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby wykorzystano w oparciu o dane z pracy Pierucka 2016. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu średniego rozkładu do poszczególnych stopni zwłóknienia jak w badaniu Flisiak 2016.

Tabela 32. Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane w analizie ekonomicznej

Scenariusz analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Scenariusz podstawowy	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Analiza wrażliwości (scenariusz 1)	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

W obliczeniach analizy w scenariuszu podstawowym średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C oraz marskością zdekompensowaną przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów z badania ASTRAL-4.

**Tabela 33. Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – dane uwzględnione w analizie**

Scenariusz analizy	Populacja	Wiek
Scenariusz podstawowy	brak CC, CC	44,4
	DC	58,0
Analiza wrażliwości (scenariusz 2)	brak CC, CC	52,4
	DC	-

Średni odsetek pacjentów z masą ciała do 75 kg oraz > 75 kg przyjęto na podstawie badania Bura 2012 oraz analizy ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir).

**Tabela 34. Odsetek pacjentów z masą ciała < lub > 75 kg**

Parametr	Bura 2012		CUA Incivo		Średnia	
	Liczba osób	Odsetek	Liczba osób	Odsetek	Liczba osób	Odsetek
Masa ciała do 75 kg	70	45,2%	428	52,6%	498	51,4%
Masa ciała > 75 kg	85	54,8%	385	47,4%	470	48,6%

### 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 niewyróbną marskością wątroby (DC).

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na bezpośrednie porównanie schematu VEL/SOF (lub VEL/SOF + RBV) względem komparatorów. W obliczeniach analizy ekonomicznej zastosowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych. Wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów bez CC lub z CC oraz dla pacjentów z DC.

**Tabela 35. Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR12; pacjenci z genotypem 1 oraz bez / z CC**

Schemat	Odsetek SVR12	Źródło danych
VEL/SOF	98,0%	ASTRAL-1, ASTRAL-5, POLARIS-2, Asselah 2016, Everson 2015, Pianko 2015
3D8 (GT1b) <sup>a</sup>	97,6%	GARNET
3D12 (GT1b)	99,1%	PEARL-II, PEARL-III, MALACHITE-I, TURQUOISE-III
3DR12 (GT1a) <sup>a</sup>	96,0%	MALACHITE-I, MALACHITE-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II
3DR24 (GT1a) <sup>b</sup>	94,2%	TURQUOISE-II
LS8a	94,0%	ION-3, LONESTAR
LS12	96,8%	ION-1, ION-2, ION-3, ION-4, LONESTAR, ELECTRON, NIAID ERADICATE, SYNERGY GT1, Chuang 2016, Lim 2016, Mizokami 2015
LS24	98,2%	ION-1, ION-2, SIRIUS
LSR12	97,8%	ION-1, ION-2, LONESTAR, ELECTRON, SIRIUS, Mizokami 2015

a) tylko pacjenci bez marskości wątroby; b) tylko pacjenci z marskością wątroby

**Tabela 36. Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR12; pacjenci z DC**

Schemat	Odsetek SVR12	Źródło danych
VEL/SOF + RBV	95,6%	ASTRAL-4
LSR12	87,0%	SOLAR-1, SOLAR-2

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: VEL/SOF (Epclusa), SOF/LDV (Harvoni), OBV/PTV/r (Viekirax), DAS (Exviera), RBV (rybawiryna);
- koszty monitorowania i diagnostyki;
- koszty związane z występowaniem działań niepożądanych;
- koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Cenę preparatu Epclusa uzyskano od Wnioskodawcy, podobnie jak cenę preparatu Harvoni, którego producentem jest również Wnioskodawca. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem proponowanej przez Wnioskodawcy umowy podziału ryzyka (RSS) dla preparatu Epclusa. Ceny pozostałych leków uzyskano na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych lub na podstawie informacji z przetargów na dostawę leków.

Koszty leków, monitorowania i diagnostyki wyznaczono na podstawie warunków realizacji świadczeń w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęto na podstawie danych odnalezionych w analizie ekonomicznej dla Incivo (telaprewir) z 2012 roku lub na podstawie odpowiednich założeń Wnioskodawcy.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby i zostały ustalone w wariantcie podstawowym analizy na podstawie publikacji Kaczor 2012. Na potrzeby oszacowania kosztów działań niepożądanych oraz stanów zdrowia wykorzystano również dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) z zakresu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem, w celu zaktualizowania wartości kosztowych wyznaczonych przed rokiem 2016.

**Tabela 37. Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia**

Schemat	Długość terapii	Koszt całkowity [PLN]	
		Z RSS	bez RSS
VEL/SOF	12 tygodni		226 233,00
VEL/SOF + RBV	12 tygodni		231 446,66
OBV/PTV/r + DAS	8 tygodni	26 000,50	122 642,68
OBV/PTV/r + DAS	12 tygodni	39 000,44	183 964,02
OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tygodni	39 000,75	183 964,02
OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tygodnie	78 001,32	367 928,04
SOF/LDV	8 tygodni		147 420,00
SOF/LDV	12 tygodni		221 130,00
SOF/LDV	24 tygodnie		442 260,00
SOF/LDV + RBV	12 tygodni		226 553,34

**Tabela 38. Koszt monitorowania i diagnostyki – wartości uwzględnione w analizie**

Kategoria	Koszt [PLN]
Koszt monitorowania i diagnostyki pacjentów z WZW C w analizie ekonomicznej	1 514,24

Szczegółowe dane dotyczące kosztów działań niepożądanych i stanów zdrowia przedstawiono w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale „3.7. 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 $\alpha$ 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 39. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z WZW C - dane uwzględnione w analizie Wnioskodawcy**

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 scenariusz 12a)	PoI 2015 (scenariusz 12b)
Brak CC	0,715a	0,760	0,800d
CC	0,550	0,740	0,670e

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 scenariusz 12a)	PoI 2015 (scenariusz 12b)
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.”
- „Prawdopodobieństwa progresji choroby oraz zgonu w związku z powikłaniami przewlekłego WZW C określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w 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.”
- „Dane dotyczące częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie są ograniczone. Jednocześnie koszt ich leczenia jest niewielki, a zatem ewentualne jego przeszacowanie lub niedoszacowanie będzie mieć znikomy 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 wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS ceny preparatów Viekirax oraz Exviera przyjęto na podstawie danych o przetargach. Cenę rybawiryny, stosowanej w skojarzeniu z preparatami Epclusa lub Harvoni określono 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

#### Populacja pacjentów bez CC / z CC

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci bez CC lub z CC – perspektywa NFZ – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3D12	Różnica	LS12	Różnica	LS24	Różnica	LSR12	Różnica
Koszt leków									
Pozostałe koszty									
Koszty całkowite	(235 090)	(192 878)	(42 213)	(230 575)	(4 515)	(449 444)	(-214 353)	(235 680)	(-590)
QALY	14,48	14,51	-0,03	14,44	0,04	14,48	-0,01	14,47	0,01
CUR	(16 238)	(13 292)	-	(15 966)	-	(31 029)	-	(16 287)	-
ICUR	-	-	VEL/SOF zdominowana	-	(127 466)	-	(30 531 368)*	-	(VEL/SOF dominuje)

\* wynik znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności (interwencja jest tańsza oraz mniej skuteczna)

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci bez CC lub z CC – perspektywa NFZ + pacjent – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3D12	Różnica	LS12	Różnica	LS24	Różnica	LSR12	Różnica
Koszt leków									
Pozostałe koszty									
Koszty całkowite	(236 863)	(194 496)	(42 366)	(232 513)	(4 350)	(451 150)	(-214 287)	(237 487)	(-624)
QALY	14,48	14,51	-0,03	14,44	0,04	14,48	-0,01	14,47	0,01
CUR	(16 361)	(13 404)	-	(16 100)	-	(31 147)	-	(16 412)	-
ICUR	-	-	VEL/SOF zdominowana	-	(122 801)	-	(30 521 967)*	-	(VEL/SOF dominuje)

\* wynik znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności (interwencja jest tańsza oraz mniej skuteczna)

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D12 jest droższe i mniej skuteczne. VEL/SOF jest terapią zdominowaną.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [ ] z RSS; 127 466 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent [ ] z RSS; 122 801 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej [perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS lub poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS)] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS24 jest tańsze i mniej skuteczne. Brak jest ustalonego progu opłacalności w polskim prawodawstwie dla tego wariantu.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe (z RSS) lub tańsze (bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [ ] z RSS;
- perspektywa NFZ + pacjent: [ ] z RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.



## Populacja pacjentów bez CC

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci bez CC – perspektywa NFZ – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3D8	Różnica	3DR12	Różnica	LS8	Różnica
Koszt leków							
Pozostałe koszty							
Koszty całkowite	(230 414)	(127 708)	(102 706)	(188 930)	(41 484)	(154 346)	(76 069)
QALY	14,94	14,93	0,01	14,89	0,06	14,82	0,12
CUR	(15 419)	(8 553)	-	(12 692)	-	(10 413)	-
ICUR	-	-	(8 092 570)	-	(716 087)	-	(630 783)

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci bez CC – perspektywa NFZ + pacjent – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3D8	Różnica	3DR12	Różnica	LS8	Różnica
Koszt leków							
Pozostałe koszty							
Koszty całkowite	(231 486)	(128 853)	(102 633)	(190 275)	(41 210)	(155 999)	(75 486)
QALY	14,94	14,93	0,01	14,89	0,06	14,82	0,12
CUR	(15 491)	(8 630)	-	(12 783)	-	(10 524)	-
ICUR	-	-	(8 086 809)	-	(711 359)	-	(625 953)

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3D8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: z RSS; 8 092 570 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: z RSS; 8 086 809 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3DR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: z RSS; 716 087 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: z RSS; 711 359 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: z RSS; 630 783 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: z RSS; 625 953 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## Populacja pacjentów z CC

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z CC – perspektywa NFZ – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3DR24	Różnica
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED] (286 860)	[REDACTED] (420 608)	[REDACTED] (-133 748)
QALY	9,32	9,23	0,08
CUR	[REDACTED] (30 789)	[REDACTED] (45 560)	-
ICUR	-	-	VEL/SOF dominuje

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z CC – perspektywa NFZ + pacjent – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF	3DR24	Różnica
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED] (296 396)	[REDACTED] (430 507)	[REDACTED] (-134 110)
QALY	9,32	9,23	0,08
CUR	[REDACTED] (31 813)	[REDACTED] (46 632)	-
ICUR	-	-	VEL/SOF dominuje

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR24 jest tańsze (z RSS/bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS.

## Populacja pacjentów z DC

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z DC – perspektywa NFZ – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF + RBV	LSR12	Różnica
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED] (366 021)	[REDACTED] (362 237)	[REDACTED] (3 784)
QALY	5,41	5,23	0,18
CUR	[REDACTED] (67 642)	[REDACTED] (69 297)	-
ICUR	-	-	[REDACTED] (20 584)

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – pacjenci z DC – perspektywa NFZ + pacjent – z RSS (bez RSS)

Kategoria	VEL/SOF + RBV	LSR12	Różnica
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED] (374 419)	[REDACTED] (371 822)	[REDACTED] (2 597)
QALY	5,41	5,23	0,18
CUR	[REDACTED] (69 194)	[REDACTED] (71 131)	-
ICUR	-	-	[REDACTED] (14 126)

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [REDACTED] z RSS; 20 584 bez RSS,
- perspektywa NFZ + pacjent: [REDACTED] z RSS; 14 126 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 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 progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy zostały przedstawione w poniższej tabeli. W AKL 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 48. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent), w nawiasach przedstawiono wyniki bez uwzględnienia RSS**

VEL/SOF ± RBV vs komparator	Cena progowa	
	ICUR	CUR
<b>populacja bez CC lub z CC</b>		
3D12		(53 873,04)
LS12		(65 385,11)
LS24		(129 642,42)
LSR12		(66 719,73)
<b>populacja bez CC</b>		
3D8		(36 259,27)
3DR12		(54 562,91)
LS8		(44 608,66)
<b>populacja z CC</b>		
3DR24		(107 224,05)
<b>populacja z DC</b>		
LSR12		(69 671,00)

Cena zbytu netto produktu leczniczego Eplusa, zaproponowana przez Wnioskodawcę wynosi [redacted].

### Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższość terapii VEL/SOF nad komparatorami. 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.

### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

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.

<sup>1</sup> 130 002 PLN/QALY

Tabela 49. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości

Porównanie w populacji	Komparator	Prawdopodobieństwo opłacalności VEL/SOF	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>			
Bez CC / CC	3D12	■	■
	LS12	■	■
	LS24	■	■
	LSR12	■	■
Bez CC	3D8	■	■
	3DR12	■	■
	LS8	■	■
CC	3DR24	■	■
DC	LSR12	■	■
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>			
Bez CC / CC	3D12	0,00%	0,00%
	LS12	53,20%	52,90%
	LS24	100,00%	100,00%
	LSR12	61,90%	62,10%
Bez CC	3D8	0,00%	0,00%
	3DR12	0,00%	0,00%
	LS8	0,00%	0,00%
CC	3DR24	100,00%	100,00%
DC	LSR12	97,00%	96,40%

Prawdopodobieństwo uzyskania opłacalności dla terapii VEL/SOF +/-RBV wynoszące poniżej 50% zaobserwowano dla następujących subpopulacji:

Z uwzględnieniem RSS

- Bez CC / CC dla porównania z 3D12, LS12, LSR12,
- Bez CC dla porównania z 3D8, 3DR12, LS8.

Bez uwzględnienia RSS

- Bez CC / CC dla porównania z 3D12,
- Bez CC dla porównania z 3D8, 3DR12, LS8.

### Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ zmian na wyniki założeń dotyczących: charakterystyki początkowej pacjentów, naturalnej progresji choroby, śmiertelności, użyteczności stanów zdrowia oraz zmiany użyteczności w związku z terapią przeciwwirusową, kosztów stanów zdrowia, horyzontu czasowego analizy, stóp dyskontowych.

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 płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem /bez uwzględnienia RSS. Pozostałe wyniki znajdują się w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 7. „JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI”.

**Tabela 50. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
1	Struktura zwłóknienia wątroby (F0: 21%, F1:36%, F2: 23%, F3: 11%, F4: 8%)	F0: 2%, F1:10%, F2: 14%, F3: 16%, F4: 58%
2	Wiek pacjentów (bez CC / CC – 44,4; DC – 58,0)	bez CC / CC – 52,4
3a	Roczne prawdop. progresji brak CC → CC (2,66%)	3,05%
3b		2,32%
3c		2,15%
4a	Roczne prawdop. progresji CC → DC (5,92% / 1,25%)	8,00% / 2,72%
4b		2,60% / 0,30%
5a	Roczne prawdop. progresji CC → HCC (3,67% / 1,28%)	4,80% / 2,00%
5b		2,01% / 0,48%
6a	Roczne prawdop. progresji DC → HCC (2,15%)	6,81%
6b		1,31%
7a	Roczne prawdop. przeszczepu (4,18% z DC / 0,93% z HCC)	4,60% / 1,03%
7b		3,76% / 0,84%
8a	Roczne prawdop. reinfekcji (0,19%)	1,00%
8b		0,00%
9	Roczne prawdop. zgonu z DC (10,81% bez SVR, 2,21% z SVR)	24,00% bez SVR, 4,90% z SVR
10	Roczne prawdop. zgonu ze HCC (27,15%)	42,10%
11	Roczne prawdop. zgonu ze stanu LT (18,00% - 1 rok; 4,57% - kolejne lata)	16,00% - 1 rok 6,94% – kolejne lata
12a	Użyteczności stanów zdrowia (na podst. Wright 2006)	na podst. Chong 2003
12b		na podst. Pol 2015
13	Zmiana użyteczności związana z terapią (nieuwzględniona)	uwzględniona
14a	Koszty stanów zdrowia (na podst. Kaczor 2012)	na podst. Simon 2006
14b		na podst. Orlewska 2003
15a	Horyzont czasowy (dożywni)	do ukończenia 60 r.ż. przez pacjentów z populacji docelowej
15b		do ukończenia 50 r.ż. przez pacjentów z populacji docelowej
16	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych

Scenariusz 3 dotyczy tylko chorych bez SVR; Scenariusze 4-5 podane dwie wartości dla osób bez SVR / z SVR; Scenariusz 14 dotyczy tylko perspektywy NFZ + pacjent.

#### Porównania ze schematami stosowanymi w populacji ogólnej

- W przypadku porównaniu VEL/SOF vs LS12 przy braku uwzględnienia RSS dla scenariuszy 2, 3b, 3c, 4b, 8a, 15 oraz 16 wnioskowanie analizy zmienia się tj. współczynnik ICUR przyjmuje wartość wyższą niż próg opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy analizy. Dodatkowo w perspektywie NFZ w przypadku braku uwzględnienia RSS dla scenariusza 5b zmienia się wnioskowanie analizy tj. współczynnik ICUR przyjmuje wartość wyższą niż próg opłacalności.

- Dla porównania VEL/SOF vs LS24 dla scenariuszy 12b, 15 zmienia się wnioskowanie analizy niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS. Dla tych scenariuszy VEL/SOF jest interwencją dominującą (tańszą i bardziej skuteczną) nad LS24.
- Dla pozostałych scenariuszy wnioskowanie analizy nie zmienia się w stosunku do analizy podstawowej.

#### Porównania ze schematami stosowanymi w populacji bez CC (3D8, 3DR12, LS8)

- Dla porównania VEL/SOF vs LS8 w przypadku uwzględnienia RSS dla scenariusza 16 zmienia się wnioskowanie analizy tj. współczynnik ICUR przyjmuje wartość niższą niż próg opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy analizy.
- Dla porównania VEL/SOF vs 3DR12 w przypadku uwzględnienia RSS dla scenariusza 16 zmienia się wnioskowanie analizy tj. współczynnik ICUR przyjmuje wartość niższą niż próg opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy analizy.
- Dla pozostałych scenariuszy wnioskowanie analizy nie zmienia się w stosunku do analizy podstawowej.

#### Porównania ze schematami stosowanymi w populacji z CC

- W populacji pacjentów z CC wnioskowanie nie zmienia się w stosunku do analizy podstawowej w żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości, niezależnie od uwzględnienia RSS oraz przyjętej perspektywy.

#### Porównania ze schematami stosowanymi w populacji z DC

- Dla porównania VEL/SOF vs LSR12 w populacji pacjentów z DC w przypadku uwzględnienia RSS dla scenariuszy 6a oraz 15 wnioskowanie analizy zmienia się tj. współczynnik ICUR przyjmuje wartość wyższą niż próg opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy analizy.
- W przypadku braku uwzględnienia RSS w perspektywie NFZ + pacjent dla scenariusza 14b zmienia się wnioskowanie analizy. VEL/SOF jest dla tego scenariusza interwencją dominującą (tańszą i bardziej skuteczną) nad LSR12.
- Dla pozostałych scenariuszy wnioskowanie analizy nie zmienia się w stosunku do analizy podstawowej.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 51. 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)”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania sofosbuwir/welpataswir zgodne z aktualną ChPL Eplusa: jedna tabletką (400 mg SOF / 100 mg VEL) przyjmowana raz na dobę.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W ramach analizy kosztów-użyteczności należałoby dodatkowo wykonywać porównanie preparatu sofosbuwir/welpataswir z preparatami grazoprewir/e baswir oraz daklataswir 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	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P). Współpłacenie pacjenta obejmuje koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C oraz działań niepożądanych związanych z poszczególnymi schematami leczenia
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Ze względu na brak badań RCT w populacji pacjentów z genotypem 1 porównujących terapię sofosbuwir/welpataswir z aktywną terapią wykorzystano wyniki porównania pośredniego. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	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 modelu ocenianym przez NICE oraz agencję AWTC (Walia) w 2017 i 2016 r. modelowanie przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił oszacowania dla horyzontu czasowego, w którym pacjenci analizowani są w modelu do ukończenia 60 (15a) lub 50 lat (15b). Przekłada się to na horyzont czasowy równy ok. 14,6 lub 4,6 lat dla pacjentów bez / z wyrównaną marskością oraz ok. 2 lata dla pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (tylko scenariusz 15a). Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano metodologię / wartości użyteczności raportowane w publikacji Wright 2006.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności preparatu Epclusa 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 genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego.

Jednocześnie należy wskazać, że w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, które pozwalałyby na wykazanie wyższości schematu VEL/SOF ± RBV względem komparatora.

### Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano schematy leczenia oparte na: sofosbuwir/ledipaswir lub ombitaswir / parytaprewir / rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem oraz w przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby schematy oparte na sofosbuwirze/ledipaswirze. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Jednocześnie według analityków AOTMiT, w ramach analizy kosztów-użyteczności należałoby dodatkowo przeprowadzić porównanie preparatu sofosbuwir/welpataswir z preparatami grazoprewir/elbaswir oraz daklataswir 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”.

### Horyzont czasowy

Przyjęty w analizie Wnioskodawcy horyzont był dożywotni. Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących terapii bezinterferonowych w HCV.

Według Wnioskodawcy różnice w skuteczności (SVR12) ocenianych interwencji 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 lub w sytuacji 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).

### Struktura modelu

Przekazany model ekonomiczny nie daje możliwości modyfikacji jego struktury. W modelu Wnioskodawcy brak możliwości edycji licznych arkuszy. Przykładowo podczas próby otwarcia arkusza 'Model costs', wyświetla się komunikat: „Worksheet 'Model costs' is not available when "GT1TN" treatment-naïve (mixed cohort) is selected”.

Powyższe uniemożliwia pełną weryfikację modelu Wnioskodawcy w zakresie możliwości powtórzenia kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności danych kosztowych technologii wnioskowanej i alternatywnych.

Agencja zgłosiła Wnioskodawcy powyższy problem w piśmie, znak OT.4331.3.2017.TT.2 z dnia 10.11.2017, informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych, jednakże Wnioskodawca w odpowiedzi nie ustosunkował się do niniejszej prośby.

Uwzględnione w modelu stany zdrowotne oraz możliwe przejścia między stanami wydają się dobrze symulować naturalny przebieg HCV.

Jednocześnie ograniczeniem struktury modelu jest nieuwzględnienie 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.

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 przeżyciu.

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.



### 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 1 (z CC, bez CC lub z DC)], co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych Wnioskodawca przyjął wyniki 7 badań oceniających VEL/SOF oraz 24 badań oceniających terapie alternatywne, na podstawie których opracowano zestawienie bezwzględnych wartości efektywności klinicznej.

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na bezpośrednie porównanie schematu VEL/SOF (lub VEL/SOF + RBV) względem komparatorów. W obliczeniach analizy ekonomicznej zastosowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych. Wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów bez CC lub z CC oraz dla pacjentów z DC.

Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej. Tabelaryczne zestawienie wyników nie wykazało istotnej statystycznie 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.

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.

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 możliwości powtórnego włączenia do programu z powodu braku skuteczności wcześniejszej terapii bezinterferonowej oraz refundację terapii bezinterferonowych zawierających inhibitor 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 również będą kwalifikowani do leczenia terapią VEL/SOF.

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.

#### Koszty

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.

#### Analiza wrażliwości

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

W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. 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

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

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej modelu, została ona przeprowadzona przez firmę tworzącą pierwotny model.

Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników dwóch (NICE TA430 oraz AWTTTC 2417 - AWMSG) spośród trzech odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1.

Zdaniem Wnioskodawcy przeprowadzona walidacja konwergencji wskazuje, że „podejście zastosowane w niniejszej analizie, w ramach którego nie wyróżniano podgrup pacjentów ze względu na CC lub wcześniejsze leczenie nie prowadzi do faworyzowania ocenianej interwencji”.

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

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem możliwości modyfikacji struktury modelu Wnioskodawcy – patrz uwagi zawarte w rozdziale 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Ponadto w rozdziale 5.3.; 5.3.1. i 5.3.2. analitycy Agencji przedstawili ograniczenia, odnoszące się do struktury, założeń oraz danych wejściowych użytych w modelu Wnioskodawcy.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SOF) oraz 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

### Populacja pacjentów bez CC / z CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D12 jest droższe i mniej skuteczne. VEL/SOF jest terapią zdominowaną.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS; 127 466 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS; 122 801 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS lub poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS24 jest tańsze i mniej skuteczne. Brak ustalonego progu opłacalności w polskim prawodawstwie dla tego wariantu.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe (z RSS) lub tańsze (bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS;
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### Populacja pacjentów bez CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3D8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS; 8 092 570 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS; 8 086 809 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3DR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS; 716 087 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS; 711 359 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS; 630 783 bez RSS

- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 625 953 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Populacja pacjentów z CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR24 jest tańsze (z RSS/bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS.

#### Populacja pacjentów z DC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [redacted] z RSS; 20 584 bez RSS,
- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 14 126 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

## 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 według Wnioskodawcy

„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® (sofosbuvir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypie 1 w ramach programu lekowego B.71.”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W AWA nie przedstawiono wyników analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy z perspektywy wspólnej ze względu, iż różnią się one w stopniu niewielkim od wyników z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2020 r.).

##### Scenariusze

###### Scenariusz istniejący

W scenariuszu tym założono brak refundacji produktu leczniczego Epclusa w leczeniu pWZW-C.

Pacjenci z pWZW-C leczeni są, w ramach programu lekowego B.71, jednym z następujących schematów terapii bezinterferonowych (w zależności od genotypu – 1a lub 1b):

- OBV/PTV/r + DAS ± RBV;
- SOF/LDV ± RBV;
- DCV + ASV.

Produkt leczniczy Zepatier jest również refundowany we wnioskowanym wskazaniu od 01.05.2017 r., z tego względu na dzień złożenia wniosku refundacyjnego brak było danych na temat wielkości sprzedaży leku i nie został on uwzględniony w niniejszej analizie. W celu określenia udziału poszczególnych terapii w leczeniu pWZW-C posłużono się danymi sprzedażowymi NFZ. Założono, iż pacjenci bez marskości wątroby leczeni schematem SOF/LDV nie stosują dodatkowo RBV, natomiast pacjenci z marskością wątroby leczeni schematem SOF/LDV stosują dodatkowo RBV. W tabeli poniżej przedstawiono procentowy, udział, z uwzględnieniem genotypu stosowanych terapii bezinterferonowych, uwzględnionych w analizie.

**Tabela 52. Procentowy udział stosowanych terapii bezinterferonowych – scenariusz istniejący**

Genotyp	OBV/PTV/r +DAS + RBV	OBV/PTV/r + DAS	SOF/LDV ± RBV	DCV + ASV
1a	57,65%	-	42,35%	-
1b	-	57,60%	39,08%	3,32%

###### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Epclusa. Procentowy udział preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych oszacowano na podstawie założeń, iż:

- 1 stycznia 2018 roku jego udział w rynku wynosi 0%;

- dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1a udział preparatu Epclusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną trzecią rynku, gdyż Epclusa będzie trzecim dostępnym preparatem;
- dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1b udział preparatu Epclusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną czwartą rynku, gdyż Epclusa będzie czwartym dostępnym preparatem;
- preparat Epclusa będzie zastępował aktualnie dostępne leki równomiernie do ich udziałów.

W tabeli poniżej przedstawiono procentowy udział, z uwzględnieniem genotypu, stosowanych terapii bezinterferonowych włączonych do analizy wpływu na budżet. Roczny udział preparatu Epclusa przedstawiono w postaci uśrednionej wartości udziału w rynku w poszczególnych miesiącach.

**Tabela 53. Procentowy udział stosowanych terapii bezinterferonowych – scenariusz nowy**

Genotyp	Terapia	I rok	II rok	III rok
1a	OBV/PTV/r + DAS + RBV	48,72%	42,10%	39,36%
	SOF/LDV ± RBV	35,79%	30,93%	28,91%
	<b>SOF/VEL</b>	<b>15,49%</b>	<b>26,97%</b>	<b>31,73%</b>
1b	OBV/PTV/r + DAS	50,91%	45,95%	43,89%
	SOF/LDV ± RBV	34,54%	31,17%	29,78%
	DCV + ASV	2,94%	2,65%	2,53%
	<b>SOF/VEL</b>	<b>11,62%</b>	<b>20,23%</b>	<b>23,80%</b>

### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: liczebnością populacji docelowej, rozkładem poziomu włóknienia wątroby, rozpowszechnieniem leków przeciwwirusowych w populacji docelowej, kosztami stanów zdrowia. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny oraz maksymalny.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

#### Liczebność populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z HCV o genotypie 1 HCV. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Całkowitą liczbę pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo określono na podstawie danych NFZ przedstawionych w AWA do raportu HTA Zepatier (grazoprewir + elbaswir) – zlecenie 26/2017 AOTMiT dotyczących liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: B17.1 "Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C" oraz rozpoznanie wg ICD – 10: B18.2 "Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C" (sprawozdane jako główne lub współistniejące) w latach 2012 – 2016. Na podstawie ww. danych założono wzrost liczby pacjentów na stałym poziomie, obserwowanym w latach 2012-2016;
- Rozpowszechnienia genotypu 1 (w tym GT1a i GT1b) wśród pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo na poziomie 87,2% na podstawie:
  - Danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ za rok 2016 dotyczących liczby sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej;
  - długości czasu leczenia poszczególnymi substancjami określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktów leczniczych;
  - Rozkładu na genotypy HCV pacjentów zdiagnozowanych w Polsce przedstawionych w publikacji Flisiak 2016,
  - Rozkładu na stopnie zwłóknienia wątroby w Polsce przedstawionych w publikacji Pierucka 2016;

- Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej (pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.71). Oszacowany odsetek pacjentów leczonych terapiami interferonowymi wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej leczonej terapiami bezinterferonowymi. Liczbę pacjentów leczonych terapiami interferonowymi, w horyzoncie analizy, oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie B.2 (pacjentów leczonych interferonami) oraz przyjętego rocznego spadku liczby pacjentów leczonych interferonami na poziomie spadku między rokiem 2015 a 2016 przedstawionych w AWA do raportu HTA Zepatier

#### Skuteczność terapii bezinterferonowych

Skuteczność terapii została wykorzystana do wyznaczenia średniego kosztu stanu zdrowia u pacjentów po zakończeniu leczenia uwzględnionymi preparatami.

Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto odsetek pacjentów uzyskujących SVR po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12) ocenianej interwencji oraz komparatorów, który został wykorzystany jako czynnik predykcyjny do uzyskania odpowiedzi SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24). Jedynie dla schematu DCV + ASV wykorzystano dane na temat skuteczności uzyskane na podstawie ChPL (dodatkowo Wnioskodawca podaje, iż w analizie przyjęto skuteczność DCV + SOF, ponieważ w ChPL nie wyróżniono schematu DCV + ASV).

W modelu wykorzystano SVR24, jako punkt końcowy zgodny z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Ze względu na podobną skuteczność porównywanych interwencji w analizie nie uwzględniono możliwości stosowania drugiej linii terapii przez pacjentów.

#### Czas trwania terapii

Czas trwania terapii włączonymi do analiz preparatami przyjęto zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego i charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Dane wejściowe do modelu - analiza wpływu na budżet**

Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w latach 2012-2016 – dane NFZ przedstawione w z AWA– zlecenie 26/2017 AOTMiT							
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
Rozpowszechnienie genotypu							
1a	1b	2	3	4	5	6	Źródło
3,03%	84,17%	0,18%	7,32%	5,26%	0,01%	0,03%	Dane sprzedażowe raportowane przez NFZ za rok 2016; długości czasu leczenia poszczególnymi substancjami określonymi w określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktów leczniczych; Flisiak 2016; Pierucka 2016
Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ w kolejnych latach							
Parametr		2018	2019	2020	Źródło		
Liczba pacjentów		16 387	18 346	20 305	Dane NFZ z AWA– zlecenie 26/2017 AOTMiT; oszacowane przez Wnioskodawcę rozpowszechnienia genotypu 1		
Populacja docelowa (GT1)		14 288	15 996	17 704			
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo		1 113	638	366			
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo		13 175	15 358	17 338			
Czas trwania terapii schematami uwzględnionymi w analizie							
Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby		Czas leczenia [tygodnie]		Źródło	
SOF/VEL	1-6	Bez marskości (F0-F3)		12		Długości czasu leczenia substancjami określonymi w uzgodnionym programie lekowym oraz w charakterystykach produktów leczniczych	
		Wyrównana marskość wątroby (F4)					
OBV/PTV/r + DAS + RBV	1a	Bez marskości (F0-F3)		12			
		Wyrównana marskość wątroby (F4)		24			
OBV/PTV/r + DAS	1b	Bez marskości (F0-F3)		12			
		Wyrównana marskość wątroby (F4)					
SOF/LDV	1	Bez marskości (F0-F3)		12			

<b>SOF/LDV + RBV</b>		Wyrównana marskość wątroby (F4)	12*
<b>DCV + ASV</b>	1b	Bez marskości (F0-F3)	24**
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	

\*dla pacjentów z marskością wątroby stosujących preparat Harvoni® konserwatywnie uwzględniono w analizie schemat SOF/LDV + RBV stosowany przez 12 tyg., możliwą opcją jest również schemat SOF/LDV bez RBV stosowany przez 24 tygodnie, jednak jest on droższy;  
\*\*przyjęto maksymalny czas trwania leczenia zgodny z programem lekowym

Struktura pacjentów pod względem stopni zwłóknienia wątroby została przedstawiona w charakterystyce pacjentów w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”.

### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach odrębnej grupy limitowej ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C począwszy od 1 stycznia 2018 roku w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- kosztów leków przeciwwirusowych oraz kosztów monitorowania terapii;
- kosztów leczenia działań niepożądanych;
- kosztów stanów zdrowia, w zależności od struktury zwłóknienia wątroby;
- kosztów monitorowania i diagnostyki

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Koszty DCV oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres kwiecień 2016 – marzec 2017. Koszty tygodniowe terapii uwzględnionych w analizie; koszty leczenia działań niepożądanych; koszt diagnostyki na cykl terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty [PLN]**

Koszty tygodniowe terapii				
Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy [PLN]		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
<b>SOF/VEL</b>	1 tabl. / doba			
<b>SOF/LDV</b>	1 tabl. / doba		18 427,50	
<b>OBV/PTV/r</b>	2 tabl. / doba	2 987,55	14 103,91	
<b>DAS</b>	2 tabl. / doba	262,51	1 226,43	
<b>RBV</b>	1097 mg / doba	434,47		w skojarzeniu z SOF/VEL, SOF/LDV
		0,00		w skojarzeniu z OBV/PTV/r
<b>DCV</b>	1 tabl. / doba	1 936,37	11 888,29	
<b>ASV</b>	-	-	-	uwzględniony w koszcie DCV
Koszty leczenia działań niepożądanych				
Działanie niepożądane		NFZ		NFZ + pacjent
<b>Nudności</b>		1 049,49		1 066,19
<b>Wymioty</b>		1 049,49		1 066,19
<b>Biegunka</b>		2 365,24		2 464,34
<b>Anemia</b>		3 240,23		3 275,51
<b>Depresja</b>		1 049,49		1 066,19
Koszt diagnostyki na cykl terapii				
Długość schematu		Koszt diagnostyki na cykl terapii		
<b>12 tyg.</b>		504,00		
<b>24 tyg.</b>		252,00		

Koszt monitorowania oraz koszty stanów zdrowia, w zależności od struktury zwłóknienia wątroby zostały przedstawione w w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” - Uwzględnione koszty

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	13 175	15 358	17 338
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	1 549	3 143	4 174

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy. Perspektywa NFZ [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Epclusa (SOF/VEL)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pozostałe schematy						
Koszt monitorowania						
Koszty stanów zdrowia						
Koszty leczenia działań niepożądanych						
Koszty sumaryczne	2 651	3 113	3 530			
<b>Scenariusz nowy</b>						
Epclusa (SOF/VEL)						
Pozostałe schematy						
Koszt monitorowania						
Koszty stanów zdrowia						
Koszty leczenia działań niepożądanych						
Koszty sumaryczne	2 687	3 187	3 629			
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Epclusa (SOF/VEL)						
Pozostałe schematy						
Koszt monitorowania						
Koszty stanów zdrowia						
Koszty leczenia działań niepożądanych						
Koszty sumaryczne	36,0	74,0	99,1			

Koszt stosowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]:

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 36,0 mln PLN w 1. roku; 74,0 mln PLN w 2. roku; 99,1 mln PLN w 3. roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

W AWA nie przedstawiono wyników analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy z perspektywy wspólnej ze względu, iż różnią się one od wyników z perspektywy NFZ w stopniu niewielkim (współpłacenie pacjenta obejmuje koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C oraz działań niepożądanych związanych z poszczególnymi schematami leczenia). Szczegółowe porównanie wyników analizy z p. NFZ i p. Wspólnej zaprezentowano w tabeli poniżej. Przedstawione dane nieznacznie różnią się od wyników przedstawionych w tabeli powyżej, ponieważ przedstawiono w niej wyniki z dokładnością do drugiego miejsca po przecinku.



Tabela 58. Porównanie wyników analizy wpływa na budżet - p. NFZ vs p. Wspólna

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok
	p. NFZ / p. Wspólna		
Scenariusz istniejący (z uwzględnieniem RSS)			
Scenariusz istniejący (bez uwzględnienia RSS)	2 651,37 / 2 655,17	3 112,96 / 3 120,45	3 529,72 / 3 540,21
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)			
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	2 687,32 / 2 691,13	3 187,00 / 3 194,51	3 628,81 / 639,32
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)			
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	35,96 / 35,96	74,05 / 74,06	99,10 / 99,11

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 59. 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 przedstawionych w AWA do raportu HTA Zepatier (grazoprewir + elbaswir) – zlecenie 26/2017 AOTMiT oraz danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypu WZW-C w populacji pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2018-2022).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca dokonał założenia, iż dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1a udział preparatu Eplusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną trzecią rynku, gdyż Eplusa będzie trzecim dostępnym preparatem oraz iż, dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1b udział preparatu Eplusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną czwartą rynku, gdyż Eplusa będzie czwartym dostępnym preparatem. Skutkuje to prognozowanym udziałem preparatu Eplusa w rynku leków bezinterferonowych na poziomie 11,62%, 20,23% i 23,80% odpowiednio w trzech kolejnych latach analizy. Wg eksperów klinicznych, których opinie uwzględniono w niniejszej AWA, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynosić od 10%-40%. Dodatkowe uwagi zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej Wnioskodawcy wskazano schematy oparte na SOF/LDV i OBV/PTV/r jako komparatory, podczas gdy w AWB Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo schemat leczenia oparty na DCV + ASV. Należy dodać, iż udział schematu DCV + ASV w rynku leków bezinterferonowych jest niewielki.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Uwagi zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy:

- W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania II linii terapii bezinterferonowej. Skuteczność ocenianej interwencji jest porównywalna ze skutecznością interwencji już stosowanych a co za tym idzie liczba pacjentów uzyskująca SVR24 w scenariuszu istniejącym i nowym jest porównywalna, tak więc brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych będzie miało marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017. Dane te różnią się od wartości tego samego parametru raportowanej w Uchwałach Rady NFZ oraz innych dostępnych źródłach danych w tym zakresie.
- Udziały leków w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych substancji. Dostępne dane raportowane są zbiorczo i nie przedstawiają wartości w zależności np. od genotypu wirusa. Stąd oszacowane udziały zależne od genotypu mogą się nieznacznie różnić od rzeczywistych udziałów leków w rynku.
- Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia SOF/VEL w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku (w scenariuszu nowym) przyjęto założenie, że rozpowszechnienie SOF/VEL będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec trzeciego roku analizy stosowany był przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej leczonych terapiami bezinterferonowymi w genotypie 1a HCV oraz przez jedną czwartą pacjentów w genotypie 1b HCV. Niepewność przyjętych założeń sprawdzono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą stosować terapię SOF/VEL. Pozwoliło to na wskazanie maksymalnego wpływu podjęcia decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika.
- Koszt asuneprewiru (stosowanego w skojarzeniu z DCV u pacjentów zakażonych genotypem 1b) nie jest znany. W analizie przyjęto, że lek ten dostarczany jest razem z daklataswirem w ramach zawartej umowy RSS i przypisano mu zerowy koszt.
- W przeprowadzonej analizie klinicznej komparatorami dla SOF/VEL są OBV/PTV/r + DAS + RBV, OBV/PTV/r + DAS, OBV/PTV/r + RBV, SOF/LDV oraz SOF/LDV±RBV, stąd wyniki dotyczące skuteczności dostępne są tylko dla tych schematów. Skuteczność schematu DCV + ASV, niebędącego komparatorem w analizie klinicznej zaczerpnięto z ChPL. W przypadku terapii z wykorzystaniem preparatu DCV w ChPL nie podano skuteczności stosowania leku w skojarzeniu z ASV, dlatego w analizie przyjęto skuteczność schematu DCV+SOF. Skuteczność stosowanych terapii wykorzystano w analizie jedynie w celu oszacowania kosztu stanu zdrowia pacjentów (SVR/bezSVR), koszt ten jest niski i ma znikomy wpływ na wyniki analizy.
- Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

#### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z HCV o genotypie 1 HCV. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

##### Struktura i liczebność populacji

Wnioskodawca dokonał założenia, iż dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1a udział preparatu Epclusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną trzecią rynku, gdyż Epclusa będzie trzecim dostępnym preparatem oraz iż, dla terapii stosowanych w przypadku genotypu 1b udział preparatu Epclusa będzie rosł i na koniec trzeciego roku analizy wyniesie jedną czwartą rynku, gdyż Epclusa będzie czwartym dostępnym preparatem. Skutkuje to prognozowanym udziałem preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych na poziomie 11,62%, 20,23% i 23,80% odpowiednio w trzech kolejnych latach analizy.

Wg eksperów klinicznych, których opinie uwzględniono w niniejszej AWA, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynosić od 10%-40%. Arbitralne założenie o udziale preparatu Eplusa w rynku leków bezinterferonowych charakteryzuje się niepewnością.

Dodatkowo odsetek pacjentów leczonych terapią interferonową w ramach programu lekowego B.2 w analizie Wnioskodawcy może być przeszacowany. Wg danych NFZ za rok 2017, obejmujących miesiące I-IX, w ramach programu lekowego B.2. leczonych było 150 pacjentów, natomiast w ramach programu lekowego B.71 terapią bezinterferonową 11 263, tj. 1,31% [ $150/(150+11\ 263)*100\%$ ] pacjentów leczonych było terapią interferonową. Oszacowania Wnioskodawcy przewidują, że w całym roku 2017 - 15,43% pacjentów będzie leczonych terapią interferonową. Dopiero w trzecim roku analizy (2020 rok) odsetek pacjentów leczonych terapią interferonową (tj. 2,07%) przyjmuje wartość zbliżoną do wartości oszacowanej wg danych NFZ na rok 2017.

Biorąc pod uwagę odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, wg opinii ekspertów oraz odsetek pacjentów stosujących terapię interferonową wg najnowszych danych NFZ, szacowania Wnioskodawcy, odnośnie aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku obarczone są niepewnością.

Natomiast wyznaczona liczebność pacjentów w latach 2017-2020, która została oszacowana na podstawie zaobserwowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW-C w latach 2012–2016, potwierdzają aktualne dane uzyskane od NFZ, które wskazały, że od stycznia do września 2017 roku 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 będzie leczonych 14 428 pacjentów.

### Koszty

Wnioskodawca, w ramach analizy wpływu na budżet, uwzględnił wyniki skuteczności terapii bezinterferonowych. Analiza porównawcza, przedstawiona w analizie klinicznej, została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością. Jednakże wpływ kosztów stanów zdrowia, które wyznaczone zostały na podstawie skuteczności terapii, ma niewielki wpływ na wynik końcowy analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości stosowania przez pacjentów produktu leczniczego Zepatier (grazoprewir/elbaswir) finansowanego ze środków publicznych u pacjentów z genotypem 1 oraz 4. Lek ten został wpisany na listę leków refundowanych 01.05.2017 r., tak więc na dzień złożenia wniosku refundacyjnego przez Wnioskodawcę dane odnośnie sprzedaży i kosztów preparatu Zepatier nie były dostępne.

Wg najnowszego komunikatu DGL z 18 grudnia 2017 r.\* dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - wrzesień 2017), zrefundowano 1 398 opakowań preparatu Zepatier za łączną kwotę 10 904 148,36 PLN. Wskazuje to, iż koszt, jaki poniósł NFZ, za jedno opakowanie, w którym znajduje się 28 tabletek leku, to 7 799,82 PLN. Biorąc powyższe od uwagę można szacować, iż koszt tygodniowej terapii preparatem Zepatier wynosi 1 949,96 PLN (koszty tygodniowe terapii uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli nr 55). Biorąc pod uwagę schemat dawkowania uwzględniony w ChPL Zepatier (jedna tabletką raz na dobę przez okres 12 tygodni w monoterapii lub 16 tygodni w skojarzeniu z rybawiryną w zależności od początkowego miana RNA HCV) jest to terapia tańsza z perspektywy NFZ niż terapia preparatem Eplusa.

W świetle aktualnych danych, ewentualne przejmowanie udziałów preparatu Zepatier przez preparat Eplusa, powodowałoby dodatkowe zwiększenie kosztów płatnika publicznego.

\* [http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/7086/1/2017.09.pl\\_chem\\_komunikat.xlsx](http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/7086/1/2017.09.pl_chem_komunikat.xlsx) [data dostępu 20.12.2017 r.]

Wnioskodawca w analizie nie uwzględnił możliwości, zgodnie z charakterystyki produktów leczniczych, stosowania terapii trwającej 8 tygodni dla preparatu Viekirax i Exviera. Uwzględnienie krótszych schematów dawkowania powodowałoby zmniejszenie w analizie nakładów ponoszonych przez NFZ na kategorię kosztową „pozostałe schematy” w analizie, co przełożyłoby się na zwiększenie sumarycznych kosztów inkrementalnych analizy. Jednakże, należy zaznaczyć, że stosowanie schematów 8-tygodniowych można rozważyć jedynie u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące udziału preparatu Eplusa w rynku leków bezinterferonowych oraz koszty uwzględnionych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: założeń odnośnie udziału preparatu Eplusa w rynku leków bezinterferonowych, odsetka pacjentów stosujących terapię bezinterferonową w świetle aktualnych danych NFZ, nieuwzględnienia w analizie preparatu Zepatier oraz możliwości zastosowania krótszych schematów leczenia preparatami Viekirax i Exviera, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono poszczególne warianty testowane w analizie wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości.

**Tabela 60. Zestawienie założeń analizy wrażliwości**

Wariant	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
A1	Liczebność populacji docelowej	Rozważano różne liczebności pacjentów leczonych bezinterferonowo	
A2		Liczebność populacji docelowej wyznaczona dla 2016 roku na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych	
B1	Struktura włóknienia wątroby wśród pacjentów z pWZW-C	Źródło: Flisiak 2016	Źródło: Pierucka 2016
C1	Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych	W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy	Rozpowszechnienie SOF/VEL w zależności od genotypu
C2		W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy	
D1	Koszty stanu zdrowia	Koszty zgodne z wariantem E1 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej	Koszty zgodne z analizą podstawową analizy ekonomicznej
D2		Koszty zgodne z wariantem E2 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej	

**Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości - koszty inkrementalne [mln PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz podstawowy</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	36,0	74,0	99,1			
<b>Wariant A1</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	39,0	77,2	101,2			
<b>Wariant A2 (Scenariusz minimalny)</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	27,9	57,4	76,8			
<b>Wariant B1</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	31,9	64,6	85,7			
<b>Wariant C1 (Scenariusz maksymalny)</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	509,3	634,5	718,0			
<b>Wariant C2</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	56,8	70,8	79,8			
<b>Wariant D1</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	36,0	74,1	99,1			
<b>Wariant D2</b>						
Eplusa (SOF/VEL)						
Koszty sumaryczne	36,0	74,1	99,1			

W każdym wariantcie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji preparatu Epclusa spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu minimalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 27,9 mln PLN w I roku; 57,4 mln PLN w II roku; 76,8 mln PLN w III roku – w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS;
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: [redacted] w I roku; [redacted] w II roku; [redacted] w III roku – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu maksymalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 509,3 mln PLN w I roku; 634,5 mln PLN w II roku; 718,0 mln PLN w III roku – w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS;
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: [redacted] w I roku; [redacted] w II roku i [redacted] w III roku – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

### 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

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z HCV o genotypie 1 HCV. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany

Koszt stosowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted]

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 36,0 mln PLN [redacted] w 1. roku; 74,0 mln PLN [redacted] w 2. roku; 99,1 mln PLN [redacted] w 3. roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych oraz koszty uwzględnionych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: założeń odnośnie udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych, odsetka pacjentów stosujących terapię bezinterferonową w świetle aktualnych danych NFZ, nieuwzględniona w analizie preparatu Zepatier oraz możliwości zastosowania krótszych schematów leczenia preparatami Viekirax i Exviera, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy są niedoszacowane.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji w ramach części B wykazu leków refundowanych:

- 1024.2 interferonum alfa recombinatum 2a,
- 1035.0 Rituximabum,
- 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna,
- 1050.1 blokery TNF - adalimumab,
- 1057.0 Cetuximab,
- 1073.0 Palivizumab,
- 1082.0 Trastuzumabum,
- 1085.0 Erlotinib,
- 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab,
- 1102.0 Omalizumabum.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2018-2020), biorąc pod uwagę wyniki BIA w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS, ponieważ koszt preparatu Eplusa z uwzględnieniem RSS będzie w rzeczywistości kształtował wydatki płatnika publicznego.

W analizie przeprowadzono symulację oszczędności dla płatnika publicznego, na podstawie: cen zbytu netto wskazanych produktów leczniczych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.); prognozy sprzedaży opakowań produktów refundowanych ww. grupach na okres luty 2017–grudzień 2020 oraz przyjętych założeń odnośnie wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62. Wyniki analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawcy [mln PLN]**

Kategorie kosztowe	2018	2019	2020
<b>Nazwa leku</b>	<b>Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników</b>		
Humira	4,65	4,79	4,91
Aranesp	0,26	0,26	0,26
Erbix	5,81	5,92	6,01
Herceptin	33,74	34,33	34,82
MabThera	5,21	5,36	5,48
Tarceva	1,19	1,21	1,23
Roferon-a	0,73	0,74	0,75
Synagis	5,90	6,00	6,08
Vectibix	12,33	12,75	13,10
Xolair	6,34	6,55	6,72
Suma oszczędności NFZ związane z wprowadzenie pierwszych odpowiedników do grup	76,16	77,91	79,36
Sumaryczne koszty inkrementalne analizy wpływu na budżet			
<b>Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności</b>			

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Eplusa. Oszczędności dla płatnika publicznego wynikające z zastosowania ww. mechanizm generują oszczędności w scenariuszu podstawowym na poziomie od około 76 mln PLN do 79 mln PLN. Kwota ta jest większa od oszacowanego obciążenia budżetowego będącego skutkiem pozytywnej decyzji refundacyjnej preparatu Eplusa tj. [redacted]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 63. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według opinii Prof. dr hab. n. med. Piotra Małkowskiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	Nie mam uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Ocena stężenia albumin nie wnosi dodatkowych korzyści w ramach kwalifikacji do programu
Monitorowanie leczenia	Nie mam uwag
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Zapis „oraz ewentualnie USG jamy brzusznej” przy monitorowaniu terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipsawirem 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
Czas leczenia w programie	Nie mam uwag
Kryteria wyłączenia	Nie mam uwag

## 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 genotypie 1, 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 12.12.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Epclusa*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 4 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla Epclusa (sofosbuwir/welpataswir)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<b>Rekomendacja:</b> NICE rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku. <b>Uzasadnienie:</b> 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>Zdekompensowana marskość wątroby:</u> VEL/SOF rekomendowany w leczeniu pacjentów z zdekompensowaną marskością wątroby.
AWMSG 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych.	<b>Rekomendacja:</b> 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.
CADTH 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C.	<b>Rekomendacja:</b> CADTH rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku. <b>Uzasadnienie:</b> 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 pegylowanym interferonem i rybawiryną (PR) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości.
HAS 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 1-6 HCV.	<b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa. <b>Uzasadnienie:</b> SOF/VEL stosowany przez 12 tyg. wykazał znaczną skuteczność u wszystkich pacjentów z/bez marskości wątroby. Profil bezpieczeństwa leku jest satysfakcjonujący.
PBAC 2016	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 1-6 HCV z/bez marskości wątroby.	<b>Rekomendacja:</b> PBAC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa pod warunkiem obniżenia ceny leku (poprawy efektywności kosztowej). <b>Uzasadnienie:</b> Lek wykazał wysoki wskaźnik odpowiedzi SVR12 niezależnie od genotypu HCV czy obecności marskości wątroby.

Ponadto w rekomendacji SMC z 2017 roku dotyczącej leczenia przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych z GT 2, 5 i 6 HCV oraz ze zdekompensowaną marskością wątroby niezależnie od genotypu, widnieje informacja, że rekomendacja dla GT 1 i 4 HCV jest w przygotowaniu. Natomiast w publikacji IQWIG 2016 stwierdzono, iż nie udowodniono, aby terapia preparatem Epclusa we wnioskowanym wskazaniu, przynosiła dodatkową korzyść pacjentom o genotypie 1 HCV w porównaniu do terapii: preparatem Harvoni i Viekirax u pacjentów bez marskości wątroby, oraz preparatem Harvoni u pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby i u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, stosowanymi zgodnie z odpowiednimi ChPL.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. 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	brak
Belgia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Bułgaria	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Chorwacja	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Cypr	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Czechy	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Dania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Finlandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Francja	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Grecja</b>	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Hiszpania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Holandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Irlandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Islandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Liechtenstein	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Luksemburg	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Malta	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Niemcy	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Norwegia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Rumunia	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Słowenia	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Szwajcaria	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Szwecja	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Wielka Brytania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Włochy	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://ep.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 20.12.2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Preparat Epclusa jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.10.2017 r., znak PLR.4600.862.2017.10.MC (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.11.2017, znak OT.4331.3.2017.TT.2. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.11.2017 r. pismem z dnia 24.11.2017 r.

### 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. Pacjenci najczęściej uskarżają się na uczucie przewlekłego zmęczenia, ból stawów i mięśni oraz wzdęcie. Do rozpoznania choroby często dochodzi przypadkowo, np. przy próbie oddania krwi, w czasie ciąży lub w innych sytuacjach wymagających rutynowego oznaczenia przeciwciał anti-HCV. 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. Szacuje się, że z powodu powikłań marskości wątroby związanej etiologicznie z zakażeniem HCV umiera rocznie na świecie 250–300 tysięcy osób.

### Epidemiologia

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

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

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

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współwystępuje. Współwystępowanie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70%. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwionośną, 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT1 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Większość wytycznych oprócz terapii VEL/SOF u chorych z zakażeniem GT1 HCV zaleca stosowanie schematów SOF/LDV, SOF+DCV, GZR/EBR, EBR/GZR, GLE/PIB czy OBV/PTV/r+DAS. Spośród wymienionych finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu objęte zostały terapie SOF/LDV, GZR/EBR oraz OBV/PTV/r+DAS.

## Skuteczność kliniczna

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 7 badań oceniających terapię VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV, z których 3 stanowiły badania RCT fazy III (ASTRAL-1, ASTRAL-4 oraz POLARIS 2), 2 badania RCT fazy II (Pianko 2015 i Everson 2015) oraz 2 badania jednoramienne (ASTRAL-5 i Asselah 2016). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również 3 badania RCT, uwzględniające pacjentów zakażonych GT2 lub 3 HCV (ASTRAL-2, ASTRAL-3, POLARIS-3). Ponadto do analizy włączono publikacje dodatkowe, w których przedstawiono wyniki z badań ASTRAL dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię VEL/SOF.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię VEL/SOF z aktywnymi komparatorami (LDV/SOF ± RBV oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV). Z tego względu na potrzeby porównania pośredniego do niniejszej analizy włączono badania o charakterze eksperymentalnym, oceniające:

- LDV/SOF ± RBV – 13 badań, w tym 9 badań RCT i 4 jednoramienne,
- OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramienne.

W populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby do analizy włączono 1 badanie oceniające schemat VEL/SOF+RBV (ASTRAL-4) oraz 2 prace dotyczące terapii LDV/SOF+RBV (SOLAR-1 i 2).

### Skuteczność VEL/SOF względem PLC

Terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania SVR12 u 98% pacjentów, niezależnie od obecności marskości wątroby, historii wcześniejszego leczenia, jak również obecności wirusa HIV. W ramieniu PLC nie stwierdzono odpowiedzi u żadnego z badanych. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oszacowane na podstawie wszystkich badań było niskie i nie przekraczało 1%. Nie obserwowano przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia. U pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby SVR12 uzyskało 96% chorych zakażonych GT1 HCV. Spośród 3 pacjentów, którzy nie uzyskali SVR12 u jednego stwierdzono nawrót choroby, a 2 kolejnych pacjentów zmarło z przyczyn niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

### Jakość życia

Stosowanie terapii VEL/SOF miało pozytywny wpływ na jakość życia oraz inne efekty raportowane przez pacjentów, oceniane za pomocą 4 kwestionariuszy: SF-36, FACIT-F, CLDQ-HCV oraz WPAI:SHP. W grupach, w których stosowano VEL/SOF istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano w większości analizowanych domen, w tym odnośnie do: ogólnego stanu zdrowia, witalności, zdrowia fizycznego czy emocjonalnego. Poprawy nie obserwowano natomiast u pacjentów stosujących PLC. Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

### Analiza porównawcza

Odnalezione badania nie pozwoliły na bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej VEL/SOF względem komparatorów w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV. Niemniej odnalezione dowody naukowe wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi posiada zbliżoną skuteczność wyrażoną średnim, bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12. Skumulowane wyniki dostępnych badań wskazują, iż schemat VS12 pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV w populacji ogólnej z wyrównaną funkcją wątroby, niezależnie od wcześniejszego leczenia, obecności marskości wątroby oraz koinfekcji HIV. Skuteczność poszczególnych schematów technologii referencyjnych, stosowanych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, wynosiła od 94% do 99% w przypadku terapii opartej na technologii 3D oraz od 94% do 98% w przypadku terapii z wykorzystaniem LS.

Badania wykazały, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby pozwala uzyskać SVR12 średnio u 87% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii w schemacie VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy oraz 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy.

## Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania H2H wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z PLC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy VS12 a PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (78% vs 77%; RR = 1,01 [0,91; 1,13]),
- SAE ogółem (2% vs 0%; RR = 5,80 [0,35; 96,32]),
- AE prowadzących do przerwania terapii (0,2% vs 2%; RR = 0,09 [0,01; 1,02]),
- zgonu (0,2% vs 0%; RR = 0,56 [0,02; 13,70]),

- poszczególnych AE, w tym: bólu głowy (29% vs 28%; RR = 1,03 [0,75; 1,40]), zmęczenia (20% vs 20%; RR = 1,02 [0,68; 1,52]), zapalenia nosogardzieli (13% vs 10%; RR = 1,22 [0,69; 2,17]), nudności (12% vs 11%; RR = 1,07 [0,62; 1,87]),
- nieprawidłowości laboratoryjnych – stężenia hemoglobiny <10 g/dl (0,3% vs 0%; RR = 0,94 [0,05; 19,37]).

W analizie zbiorczej obejmującej 1958 chorych otrzymujących podstawowy, 12-tygodniowy schemat podawania VEL/SOF bez dodatku RBV, który stosuje się u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby, zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 76% pacjentów. Działania niepożądane, prowadzące do przedwczesnego przerwania terapii, oraz zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały rzadko, a ich ryzyko wynosiło odpowiednio 0,4% oraz 2%. Dla żadnego z ciężkich działań niepożądanych nie raportowano związku z przyjmowaną terapią. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) i zapalenie nosogardzieli (11%).

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania nie wykazują istotnych różnic profilu bezpieczeństwa najpowszechniej stosowanych schematów ocenianych interwencji. Skumulowane ryzyko AE dla poszczególnych schematów interwencji opcjonalnych wynosiło 67–91%, w przypadku schematów opartych na OBV/PTV/r+DAS±RBV, oraz 66–83% w przypadku schematów zawierających LDV/SOF±RBV. Numerycznie najniższy odsetek zdarzeń zaobserwowano w grupach skróconego, 8-tygodniowego leczenia bez RBV, który wynosił 66% i 67%, odpowiednio podczas terapii LS8 i 3D8. Należy jednak podkreślić, iż schematy te zarezerwowane są wyłącznie do stosowania w podgrupie pacjentów uprzednio nieleczonych, bez marskości wątroby. Wydłużenie czasu trwania terapii alternatywnych do 24 tygodni, jak i dodanie RBV przyczyniają się do zwiększenia ryzyka AE ogółem, które obserwowano u 82%, 83%, 85% i 91% odpowiednio podczas terapii schematami LSR12, LS24, 3DR12 i 3DR24. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 1–2% chorych otrzymujących terapię trwającą 8–12 tygodni, podczas gdy w przypadku schematów 3DR24 oraz LS24 odsetek SAE wynosił odpowiednio 5% oraz 8%. Podobnie ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych było niższe u chorych przyjmujących VS12 w porównaniu z dłuższymi schematami zawierającymi RBV. Ponadto terapie, w których skład wchodzi RBV, cechują się stosunkowo dużym ryzykiem wystąpienia anemii wynoszącym 5% dla schematu 3DR12, 11% dla 3DR24 oraz 12% dla LSR12, podczas gdy ryzyko tego zdarzenia w przypadku terapii VS12 jest niewielkie (u 0,4% pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl).

U szczególnie obciążonej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, leczonych według schematu VSR12, AE ogółem obserwowane były u 91% chorych, SAE u 16%, a do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: zmęczenie (39%), nudności (25%), ból głowy (21%), anemia (31%) oraz biegunka (21%). Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie przyjmującej LSR12 wynoszący 97%, jak również wyższy odsetek zdarzeń o ciężkim nasileniu (24%), aczkolwiek terapia LSR12 rzadziej prowadziła do wystąpienia anemii, którą raportowano u 19% pacjentów.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Eplclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SOF) oraz 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

#### Populacja pacjentów bez CC / z CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D12 jest droższe i mniej skuteczne. VEL/SOF jest terapią zdominowaną.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS; 127 466 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS; 122 801 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS lub poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS24 jest tańsze i mniej skuteczne. Brak ustalonego progu opłacalności w polskim prawodawstwie dla tego wariantu.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe (z RSS) lub tańsze (bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent bez RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: ██████████ z RSS;
- perspektywa NFZ + pacjent: ██████████ z RSS.

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### Populacja pacjentów bez CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3D8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [redacted] z RSS; 8 092 570 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 8 086 809 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs 3DR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [redacted] z RSS; 716 087 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 711 359 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LS8 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LS8 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [redacted] z RSS; 630 783 bez RSS
- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 625 953 bez RSS

Wartość ICUR znajduje się powyżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### Populacja pacjentów z CC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3DR24 jest tańsze (z RSS/bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS.

### Populacja pacjentów z DC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VEL/SOF vs LSR12 wyniósł [PLN]:

- perspektywa NFZ: [redacted] z RSS; 20 584 bez RSS,
- perspektywa NFZ + pacjent: [redacted] z RSS; 14 126 bez RSS.

Wartość ICUR znajduje się poniżej (perspektywa NFZ/ NFZ + pacjent z RSS/bez RSS) progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ponadto patrz ograniczenia AW przedstawione w rozdziale 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z HCV o genotypie 1 HCV. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany

Koszt stosowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: [redacted]

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 36,0 mln PLN [redacted] w 1. roku; 74,0 mln PLN [redacted] w 2. roku; 99,1 mln PLN [redacted] w 3. roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych oraz koszty uwzględnionych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: założeń odnośnie udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych, odsetka pacjentów stosujących terapię bezinterferonową w świetle aktualnych danych NFZ, nieuwzględniona w analizie preparatu Zepatier oraz możliwości zastosowania krótszych schematów leczenia preparatami Viekirax i Exviera, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy są niedoszacowane.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz rozdział 8. AWA „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 4 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 9. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”.

## 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 66. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (AALDS/IDSA, EASL, PGE HCV, DVA, GSA) zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT1 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), w tym m.in.: grazoprewir/e baswir.</p> <p>Preparat 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 preparat daklataswir 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)”, przy czym finansowanie dotyczy terapii skojarzonej z asunaprewirem wyłącznie u pacjentów zakażonych GT1b HCV.</p> <p>W świetle najnowszych komunikatów DGL NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań leków grazoprewir/e baswir oraz daklataswir, należy stwierdzić, że udział tych preparatów w rynku terapii bezinterferonowych wzrasta.</p> <p>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)."</p> <p>W związku z powyższym należałoby rozważyć preparaty grazoprewir/e baswir oraz daklataswir, jako technologie opcjonalne do ocenianej.</p>	NIE	Patrz komentarz Agencji zawarty w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
<p>Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu sofosbuwir/welpataswir z preparatami grazoprewir/e baswir oraz daklataswir 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. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania preparatu sofosbuwir/welpataswir z preparatami grazoprewir/e baswir oraz daklataswir (§ 5 Rozporządzenia).</p>	NIE	Patrz rozdział 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”
<p>Przekazany model ekonomiczny nie daje możliwości modyfikacji jego struktury (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu Wnioskodawcy brak możliwości edycji szeregu arkuszy. Przykładowo podczas próby otwarcia arkusza 'Model costs', wyświetla się komunikat: „Worksheet 'Model costs' is not available when 'GT1TN' treatment-naïve (mixed cohort) is selected”.</p>	NIE	Patrz rozdział 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Analiza kliniczna:

- Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (AALDS/IDSA, EASL, PGE HCV, DVA, GSA) zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT1 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), w tym m.in.: grazoprewir/elbaswir. Preparat 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 preparat daklataswir 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)”, przy czym finansowanie dotyczy terapii skojarzonej z asunaprewirem wyłącznie u pacjentów zakażonych GT1b HCV. W świetle najnowszych komunikatów DGL NFZ dot. liczby zrefundowanych opakowań leków grazoprewir/elbaswir oraz daklataswir, należy stwierdzić, że udział tych 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 preparaty grazoprewir/elbaswir oraz daklataswir, jako technologie opcjonalne do ocenianej.

### Analiza ekonomiczna:

- Wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością [brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem w populacji pacjentów z HCV z genotypem 1 (z CC, bez CC lub z DC)], co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.
- W analizie klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na bezpośrednie porównanie schematu VEL/SOF (lub VEL/SOF + RBV) względem komparatorów. W obliczeniach analizy ekonomicznej zastosowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych. Wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów bez CC lub z CC oraz dla pacjentów z DC. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej. Tabelaryczne zestawienie wyników nie wykazało istotnej statystycznie 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.
- Przekazany model ekonomiczny nie daje możliwości modyfikacji jego struktury. W modelu Wnioskodawcy brak możliwości edycji licznych arkuszy. Przykładowo podczas próby otwarcia arkusza 'Model costs', wyświetla się komunikat: „Worksheet 'Model costs' is not available when "GT1TN" treatment-naïve (mixed cohort) is selected”. Powyższe uniemożliwia pełną weryfikację modelu Wnioskodawcy w zakresie możliwości powtórzenia kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności danych kosztowych technologii wnioskowanej i alternatywnych. Agencja zgłosiła Wnioskodawcy powyższy problem w piśmie, znak OT.4331.3.2017.TT.2 z dnia 10.11.2017 r., informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych, jednakże Wnioskodawca w odpowiedzi nie ustosunkował się do niniejszej prośby.



## 14. Źródła

### Analiza Problemu Decyzyjnego

<b>ChPL Epclusa</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epclusa <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004210/human_med_001997.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004210/human_med_001997.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> [data dostępu 20.12.2017 r.]
<b>ChPL Exviera</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exviera <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf</a> [data dostępu 20.12.2017 r.]
<b>ChPL Viekirax</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Viekirax. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf</a> [data dostępu 20.12.2017 r.]
<b>ChPL Zepatier</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zepatier. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf</a> [data dostępu 20.12.2017 r.]
<b>Halota 2014</b>	Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts - 2014. <i>Przegl Epidemiol.</i> 2014;68(3):469-74.
<b>Ingot 2007</b>	Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007.
<b>Panasiuk 2012</b>	Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. (2012) Distribution of HCV genotypes in Poland. <i>Przegląd Epidemiologiczny.</i> 66(1):11–16.
<b>Szczekli 2014</b>	Szczekli A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2014. Kraków 2014.
<b>Szczekli 2017</b>	Szczekli A. <i>Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017.</i>

### Rekomendacje kliniczne

<b>AASLD/IDSA 2017</b>	American Association for the study of liver diseases. (2017) Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Dostęp: <a href="http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_d.pdf">http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_d.pdf</a> [data dostępu 13.12.2017 r.]
<b>DVA 2017</b>	Department of Veterans Affairs. (2017) Wytyczne DVA, Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and the National Viral Hepatitis Program in the Office of Patient Care Services <a href="https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-10-18.pdf">https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-10-18.pdf</a> [data dostępu 13.12.2017 r.]
<b>EASL 2016</b>	European Association for the Study of the Liver. (2016) Wytyczne EASL, Recommendations on Treatment of Hepatitis C. Dostęp: <a href="http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf">http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf</a> [data ostatniego dostępu: 13.12.2017]
<b>NHS 2017</b>	National Clinical Guidelines for the treatment of HCV in adults, Version 4 November 2017. <a href="http://www.hps.scot.nhs.uk/resourcedocument.aspx?resourceid=1598">http://www.hps.scot.nhs.uk/resourcedocument.aspx?resourceid=1598</a> [data dostępu 13.12.2017 r.]
<b>PGE 2017</b>	Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. <i>Clin Exp HEPATOL</i> 2017; 3, 2: 47–55. <a href="http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Recommendations-HCV-2017-FINAL.pdf">http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Recommendations-HCV-2017-FINAL.pdf</a> [data dostępu 13.12.2017 r.]
<b>WHO 2016</b>	World Health Organization. Wytyczne WHO, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Dostęp: <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1</a> [data dostępu 13.12.2017r.]

### Analiza kliniczna

<b>Asselah 2016</b>	Asselah T. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in HCV-Infected Patients Previously Treated With Placebo: Results of the Deferred Treatment Study. <i>EASL</i> ; 17.04 2016. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection (NCT02346721, Asselah 2016). Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346721">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346721</a> .
<b>ASTRAL-1</b>	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. <i>New England Journal of Medicine</i> 373(27):2599–2607. Feld J. A Phase 3 Double-Blind Placebo-Controlled Evaluation of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Genotype 1, 2, 4, 5, 6 HCV-Infected Patients: Results of the ASTRAL-1 Study. <i>AASLD</i> ; 17 2015.
<b>ASTRAL-2</b> <b>ASTRAL-3</b>	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. <i>New England Journal of Medicine</i> 373(27):2608–2617. Su kowski M. A Randomized Controlled Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with Ribavirin for 12 Weeks in Genotype 2 HCV-Infected Patients: The Phase 3 ASTRAL-2 Study. <i>AASLD</i> ; 17.11 2015.

- 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.
- Charlton MR. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for the Treatment of HCV in Patients With Decompensated Liver Disease: the Phase 3 ASTRAL-4 Study. *AASLD*; 02 2016.
- Charlton M. The Safety and Tolerability of Sofosbuvir/Velpatasvir With Weight-Based Ribavirin in Patients With Child-Pugh Turcotte Class B Cirrhosis in the ASTRAL-4 Stud. *AASLD*; 15.11 2015.
- ASTRAL-5** Mangia A. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with R bavirin for 24 Weeks in Genotype 3 HCV-Infected Patients: The Randomized Controlled Phase 3 ASTRAL-3 Study. *AASLD*; 17.11 2015.
- Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection (NCT02480712; ASTRAL-5). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02480712>.
- 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:
- Everson 2015** Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):818–826.
- Everson G. Safety and Efficacy of Treatment With Interferon-Free, Ribavirin-Free Combination of Sofosbuvir + GS-5816 for 12 Weeks in Treatment-Naïve Patients With Genotypes 1-6 HCV Infection. *EASL*; 13.04 2014.
- Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection (NCT01858766; Everson 2015). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858766>.
- 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.
- Pianko S. High Efficacy of Treatment With Sofosbuvir + GS-5816 ± Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 HCV Infection. *AASLD*; 11 2014.
- Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without R bavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection (NCT01909804, Pianko 2015). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909804>.
- POLARIS-2** Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, i in. (2017) Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir In Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* DOI:10.1053/j.gastro.2017.03.047:
- Jacobson I. POLARIS-2 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 1 to 6. *AASLD*; 2016.
- 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.
- Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy (POLARIS-2). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607800>.
- POLARIS-3** Foster GR. POLARIS-3 study: SOF/VEL/VOX 8 weeks vs SOF/VEL 12 weeks in patients with genotype 3 and cirrhosis. *AASLD*; 2016.
- 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.
- Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis (NCT02639338, POLARIS-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639338>.

### Analiza ekonomiczna

- Flisiak 2016 Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimental HEPATOLOGY* 2(4):144–148.
- Flisiak 2016 Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
- Kaczor 2012 Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.

---

Kaczor 2012	Kaczor M, Pawl k D, Wójcik R, Rolka M, Maniszewska-Weyher I, Troczynski K. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress; listopad 2012; Berlin, Germany.
Pierucka 2016	Pierucka M, Stalke P, Zagożdżon P, Smiatacz T, Zaucha JM. (2016) The prevalence and co-occurrence of hematological complications at the time of diagnosis of chronic hepatitis C in Poland: a cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol 28(9):1008–1013.
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. (2006) Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. Health Technol Assess 10(21):1–113, iii.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, listopad 2017.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, listopad 2017
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, maj 2017
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków, maj 2017
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku EPCLUSA w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.3.2017.TT.2
- Załącznik 7. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Załącznik 8. Uzgodniony projekt programu lekowego.