

Rekomendacja nr 1/2018

z dnia 4 stycznia 2018 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”, **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Odnosząc się do polskich i międzynarodowych wytycznych należy wskazać, że umiejscawiają one ocenianą technologię w panelu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Zasadność stosowania ocenianej interwencji w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C potwierdzają również wyniki analizy klinicznej. Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Eplusa (sofosbuwir+welpataswir SOF/VEL) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych genotypem 1 HCV, w głównej mierze oparto na badaniach RCT porównujących bezpośrednio SOF/VEL z placebo (PLC). Ponadto dokonano porównania pośredniego ocenianej technologii

z aktywnymi komparatorami w formie zestawienia danych z różnych badań randomizowanych fazy 3 i 2 oraz badań jednoramiennych.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego względem placebo wskazują, że terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tyg. terapii (SVR12) u 98% pacjentów, niezależnie od obecności marskości wątroby, historii wcześniejszego leczenia, jak również obecności wirusa HIV. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu terapii SOF/VEL oszacowane na podstawie wszystkich badań było niskie i nie przekraczało 1%. U pacjentów z WZW C z niewyrównaną marskością wątroby SVR12 uzyskało 96% chorych zakażonych GT1 HCV. Stosowanie terapii VEL/SOF miało także pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.

Dowody naukowe uwzględnione w porównaniu pośrednim 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 leczenia VEL/SOF pozwala na uzyskanie SVR12 u 98% chorych z zakażeniem GT1 HCV w populacji ogólnej z wyrównaną funkcją wątroby. Warto podkreślić, że zastosowanie wnioskowanej technologii w schemacie VEL/SOF+ rybawiryna (RBV) prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych, co jest lepszym wynikiem w porównaniu z aktualnie dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEL/SOF i PLC. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (21%), ból głowy (25%), nudności (11%) i zapalenie nosogardzieli (11%). Wyniki porównania pośredniego także nie wykazują istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa najpowszechniej stosowanych schematów ocenianych interwencji.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który obniża wiarygodność wnioskowania jest brak badań typu head to head umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w ocenianym wskazaniu. Ponadto SVR24 była oceniana tylko w części badań jako drugorzędowy punkt końcowy. Należy mieć na uwadze, że na podstawie SVR24 oceniana jest skuteczność w przedmiotowym programie lekowym.

Wyniki analizy ekonomicznej w przypadku populacji pacjentów z przewlekłym WZW typu C z wyrównaną marskością wątroby (CC) lub bez marskości wątroby wyniki wskazują na korzyść lub niekorzyść wnioskowanej technologii w zależności od zastosowanego porównania, rozpatrywanej podgrupy pacjentów oraz przyjętej perspektywy. Z kolei u pacjentów z przewlekłym WZW typu C bez marskości wątroby wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że oceniana technologia jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu z komparatorami. Analogiczne wyniki uzyskano dla populacji z niewyrównaną marskością wątroby (DC). Natomiast ocena efektywności kosztowej dla wnioskowanej populacji z wyrównaną marskością wątroby wykazała, że terapia SOF/VEL jest tańsza i skuteczniejsza.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ [] w 1.; [] w 2. oraz [] w 3. roku przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

W 5 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z WZW typu C, przy czym 4 z nich dopuszczają refundację leku pod warunkiem obniżenia ceny.

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)” we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych. Obecnie dostępne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1.

Szacuje się, że z powodu powikłań marskości wątroby związanej etiologicznie z zakażeniem HCV rocznie na świecie umiera 250–300 tysięcy osób. Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1-, który występuje u 85,6% zakażonych.

Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach programu lekowego B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” w latach 2012-2017 wynosiła odpowiednio 3 848 w 2012 r.

(dane za rok 2012 obejmują miesiące lipiec-grudzień), 5 134 w 2013 r., 5 092 w 2014 r., 4 361 w 2015 r., 1 828 w 2016 r. oraz 150 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień). Natomiast populacja programu lekowego B.71 - „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” w latach 2015-2017 wyniosła odpowiednio 2 641 pacjentów w 2015 r. (dane za rok 2015 obejmują miesiące październik-grudzień), 9 872 w 2016 r. oraz 11 263 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z 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 sofosbuwir+ledipaswir (SOF/LDV), sofosbuwir+daklataswir (SOF/DCV), grazoprewir+elbaswir (GZR/EBR, EBR/GZR), glecaprewir+pibrentaswir (GLE/PIB) czy ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + dazabuwir (OBV/PTV/r+DAS). Dodanie rybawiryny (RBV) do terapii welpataswir/sofosbuwir zależy od stopnia marskości wątroby. W przypadku braku marskości wątroby stosujemy schemat bez rybawiryny - VEL/SOF, w wyrównanej marskości wątroby stosuje się schemat - VEL/SOF ± RBV, natomiast w niewyrównanej marskości wątroby stosujemy - VEL/SOF + RBV.

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”.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) we wnioskowanym wskazaniu wskazał sofosbuwir/ledipasvir (SOF/LDV) oraz ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + dazabuwir (OBV/PTV/r+DAS), co pozostaje w zgodzie z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie. Zdaniem Agencji jako technologie opcjonalne do ocenianej należałoby rozważyć także preparaty grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR) oraz daklataswir (DCV), rekomendowane oraz refundowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku, ponieważ obejmuje pacjentów dorosłych z przewlekłym WZW typu C zakażonych genotypem 1 HCV.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do analizy klinicznej włączono 7 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEL/SOF u pacjentów zakażonych GT1 HCV:

- 3 badania RCT fazy III:
 - ASTRAL-1: badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem HCV 1, 2, 4, 5 lub 6; typ hipotezy – superiority; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 12 tyg. follow-up; interwencja – tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat leczenia – VEL/SOF lub PLC przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 5:1; liczba pacjentów – VEL/SOF: 624, PLC: 116;
 - ASTRAL-4: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF skojarzonej z rybawiryną lub bez, u pacjentów zakażonych HCV z genotypem 1–6 z niewyrównaną marskością wątroby; typ hipotezy – badanie nie było ukierunkowane na wykazanie różnic pomiędzy poszczególnymi ramionami; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – VEL/SOF 12 lub 24 tyg. / 12 tyg. follow-up, VEL/SOF + RBV 12 tyg. / 12 tyg. follow-up; interwencja – tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD RBV w dwóch dawkach: u pacjentów <75kg –1000 mg dziennie; u pacjentów ≥75 kg –1200 mg dziennie; schemat leczenia – VEL/SOF przez 12 tyg. lub VEL/SOF + RBV przez 12 tyg. lub VEL/SOF przez 24 tyg., układ równoległy, schemat 1:1:1; liczba pacjentów – VEL/SOF 12 tyg - 90 pacjentów, VEL/SOF + RBV 12 tyg. - 87 pacjentów, VEL/SOF 24 tyg. - 90 pacjentów;
 - POLARIS 2: wieloośrodkowe, niezaślepienie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF/VOX w porównaniu z VEL/SOF u pacjentów z przewlekłym WZW C, nieleczonych wcześniej DAA; typ hipotezy – non-inferiority; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – VEL/SOF 12 tyg. / 12 tyg. follow-up, VEL/SOF/VOX 8 tyg. / 12 tyg. follow-up; interwencja – tabletki złożone z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat leczenia – VEL/SOF lub PLC przez 12 tyg., układ równoległy, schemat 5:1; liczba pacjentów – VEL/SOF: 440 pacjentów.
- 2 badania RCT fazy II:
 - Pianko 2015: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem SOF i VEL u osób wcześniej leczonych z przewlekłym WZW C (HCV GT 1 lub 3); typ hipotezy – nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / do 24 tyg. follow-up; interwencja – VEL w dawce 25 lub 100 mg QD, SOF w dawce 400 mg QD, RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta; schemat badania – Kohorta A: Brak marskości, GT3; Kohorta B: Marskość, GT3; Kohorta C: GT1; 12 tyg. 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; liczba pacjentów – Brak marskości/marskość VEL+SOF GT1: 27 pacjentów;
- Everson 2015: wieloośrodkowe, otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL i SOF u osób wcześniej nieleczonych z przewlekłym WZW C (HCV GT1–6); typ hipotezy: nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. (Kohorta A, B, C); 8 tyg. (Kohorta D, E) / do 24 tyg. follow-up; interwencja – VEL w dawce 25 lub 100 mg QD, SOF w dawce 400 mg QD, RBV w dawce zależnej od masy ciała pacjenta; schemat badania – Kohorta A: GT 1; 12 tyg. SOF+VEL 25 mg (n=27) vs SOF+VEL 100 mg (n=28) układ równoległy, schemat 1:1; Kohorta B: GT 3; Kohorta C: GT 2, 4, 5, 6; Kohorta D: GT 1; 8 tyg. 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; Kohorta E: GT 2; liczba pacjentów – SOF+VEL 100 mg; GT1: 28 pacjentów.
- 2 badania jednoramiennie:
 - ASTRAL-5: wieloośrodkowe, otwartej próby, fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z użyciem VEL/SOF u osób z przewlekłym WZW C i koinfekcją HIV-1; typ hipotezy – nie testowano żadnej hipotezy; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / do 24 tyg. follow-up; interwencja – tabletka złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat badania – VEL/SOF, jednoramienn; liczba pacjentów – VEL/SOF: 106 pacjentów;
 - Asselah 2016: wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEL/SOF u pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu ASTRAL-1, którzy byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo; typ hipotezy – brak danych; okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu – VEL/SOF 12 tygodni /24 tygodnie follow-up; interwencja – terapia złożona z SOF w dawce 400 mg i VEL w dawce 100 mg QD; schemat leczenia – VEL/SOF przez 12 tyg.; liczba pacjentów – VEL/SOF: 111 pacjentów.

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

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 jednoramiennie oraz OBV/PTV/r + DAS ± RBV – 11 badań, w tym 9 badań RCT i 2 jednoramiennie.

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 kliniczna

Porównanie pośrednie

Dokonano zestawienia wyników badań i wskazano odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w 12. tyg. terapii (SVR12) u pacjentów z genotypem 1 oraz bez marskości wątroby (brak CC) / z wyrównaną marskością wątroby (CC) dla następujących opcji leczenia:

- VEL/SOF (VS) - 98,0%;
- OBV/PTV/r + DAS (3D); 8 tyg. (GT1b) - 97,6%, tylko pacjenci bez marskości wątroby;
- OBV/PTV/r + DAS; 12 tyg. (GT1b) - 99,1%;
- OBV/PTV/r + DAS + RBV; 12 tyg. (GT1a) - 96,0%, tylko pacjenci bez marskości wątroby;
- OBV/PTV/r + DAS + RBV (3DR) ; 24 tyg. (GT1a) - 94,2%, tylko pacjenci z marskością wątroby;
- LDV/SOF (LS) 8 tyg. - 94,0%, tylko pacjenci bez marskości wątroby;
- LDV/SOF 12 tyg. - 96,8%;
- LDV/SOF 24 tyg. - 98,2%;
- LDV/SOF + RBV (LSR) 12 tyg. - 97,8%.

Odnalezione dowody naukowe wskazują, że VEL/SOF w porównaniu z innymi opcjami alternatywnymi posiada zbliżoną skuteczność wyrażoną średnim bezwzględnym odsetkiem osób uzyskujących SVR12.

Dokonano także zestawienia wyników dla odsetka pacjentów z odpowiedzią SVR12 u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC):

- VEL/SOF + RBV - 95,6%;
- LDV/SOF + RBV 12 tyg. - 87,0%.

Badania wskazują, że terapia VEL/SOF+RBV może być bardziej skuteczna u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby od dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV.

Porównanie bezpośrednie VEL/SOF vs. PLC

Skuteczność:

- Terapia VEL/SOF prowadziła do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 12. tyg. terapii (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.

Jakość życia:

- W grupach, w których stosowano VEL/SOF istotną poprawę względem wartości wyjściowych wykazano w większości analizowanych domen, w tym odnośnie: ogólnego stanu zdrowia, witalności, zdrowia fizycznego czy emocjonalnego;
- Poprawy nie obserwowano u pacjentów stosujących PLC;
- Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie VEL/SOF vs. LDV/SOF±RBV lub OBV/PTV/r+DAS±RBV

Wyniki porównania pośredniego 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.

Porównanie bezpośrednie 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:

- Zgon - 1/624 (<1%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 0/116 (0%) w grupie PLC
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii - 1/624 (<1%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 2/116 (2%) w grupie PLC;
- Stężenie hemoglobiny <10g/dl - 2/624 (<1%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 0/116 (0%) w grupie PLC;
- AE ogółem - 485/624 (78%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 89/116 (77%) w grupie PLC;
- Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event SAE) - 15/624 (2%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 0/116 (0%) w grupie PLC;
- Ból głowy - 182/624 (29%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 33/116 (28%) w grupie PLC;
- Zmęczenie - 126/624 (20%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 23/116 (20%) w grupie PLC;
- Zapalenie nosogardzieli - 79/624 (13%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 12/116 (10%) w grupie PLC;
- Nudności - 75/624 (12%) pacjentów w grupie VEL/SOF vs 13/116 (11%) w grupie PLC.

Dodatkowe informacje

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

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

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

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

Pod koniec 2016 r. 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.

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

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań typu head to head umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego VEL/SOF z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu;
- brak badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w populacji docelowej leczonych VEL/SOF. W badaniach włączonych do analizy

skuteczności pierwszorzędownym punktem końcowym był punkt SVR12, który jest surogatem. SVR24 był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy, ale tylko w części badań. Należy mieć na uwadze, że na podstawie SVR24 jest oceniana skuteczność w przedmiotowym programie lekowym. Ponadto historycznie zakażenie uznaje się za wyleczone, jeżeli pacjent osiągnie trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24 tyg. terapii (SVR24). Jednak obecnie ocena eliminacji wirusa z krwi jest oceniana na podstawie SVR12;

- ryzyko nawrotu było oceniane jedynie dla porównania Eplusa vs. PLC. Ryzyko nawrotu było II-rzędowym punktem w badaniach i nie przedstawiono dla niego zestawienia wyników dla porównań Eplusa vs. Harvoni / Viekirax+Exviera;
- część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności, co obniża wiarygodność wnioskowania.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

- wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie, ale analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej ze względu na brak badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. W związku z powyższym zestawienie to nie jest wystarczające do wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej i wyniki należy traktować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowany produkt leczniczy

porównano z LDV/SOF, LDV/SOF + RBV, OBV/PTV/r + DAS + RBV, OBV/PTV/r + DAS oraz SOF/LDV + RBV. W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z występowaniem działań niepożądanych oraz koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

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

Populacja pacjentów bez CC / z wyrównaną CC

- stosowanie VEL/SOF w miejsce OBV/PTV/r + DAS (12 tyg.) jest droższe i mniej skuteczne. VEL/SOF jest terapią zdominowaną;
- stosowanie VEL/SOF w miejsce LDV/SOF (12 tyg.) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR [PLN/QUALY] wyniósł:
 - z perspektywy NFZ: ██████████ z RSS (127 466 bez RSS);
 - z perspektywy wspólnej: ██████████ 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. Wyższy ICUR w wariancie z RSS wynika z uwzględnienia RSS dla obu technologii przy czym instrument dla komparatora jest silniejszy, stąd w wariancie z RSS przy zbliżonej skuteczności obu leków Eplclusa wypada mniej korzystnie w stosunku do Harvoni.

- stosowanie VEL/SOF w miejsce LDV/SOF (24 tyg.) jest tańsze i mniej skuteczne;
- stosowanie VEL/SOF w miejsce LDV/SOF + RBV (12 tyg.) jest skuteczniejsze i droższe (z RSS) lub tańsze (bez RSS). Bez uwzględnienia RSS VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/NFZ + pacjent bez RSS. Przy uwzględnieniu RSS oszacowany ICUR [PLN/QUALY] wyniósł:
 - z perspektywy NFZ ██████████ z RSS,
 - z perspektywy wspólnej: ██████████ z RSS.

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

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

- OBV/PTV/r + DAS (12 tyg.) - ██████████;
- LDV/SOF (12 tyg.) - ██████████;
- LDV/SOF (24 tyg.) - ██████████;
- LDV/SOF + RBV (12 tyg.) ██████████;

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

Populacja pacjentów bez CC

- stosowanie VEL/SOF w miejsce OBV/PTV/r + DAS (8 tyg.) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR [PLN/QUALY] wyniósł:
 - z perspektywy NFZ: ██████████ z RSS (8 092 570 bez RSS);
 - z perspektywy wspólnej: ██████████ 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;

- stosowanie VEL/SOF w miejsce OBV/PTV/r + DAS + RBV (12 tyg.) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR [PLN/QUALY] wyniósł:
 - z perspektywy NFZ: [redacted] z RSS (716 087 bez RSS);
 - z perspektywy wspólnej: [redacted] z RSS (711 359 bez RSS).

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

- stosowanie VEL/SOF w miejsce LDV/SOF (8 tyg.) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR [PLN/QUALY] wyniósł:
 - z perspektywy NFZ: [redacted] z RSS (630 783 bez RSS);
 - z perspektywy wspólnej: [redacted] z RSS (625 953 bez RSS).

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

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

- OBV/PTV/r + DAS (8 tyg.) - [redacted];
- OBV/PTV/r + DAS + RBV (12 tyg.) - [redacted];
- LDV/SOF (8 tyg.) - [redacted];

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

Populacja pacjentów z CC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce OBV/PTV/r + DAS + RBV (24 tyg.) jest tańsze (z RSS/bez RSS) i skuteczniejsze. VEL/SOF jest terapią dominującą z perspektywy NFZ/NFZ+pacjent z RSS/bez RSS.

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

- OBV/PTV/r + DAS + RBV (24 tyg.) - [redacted];

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

Populacja pacjentów z DC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LDV/SOF + RBV (12 tyg.) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR [PLN/QUALY] dla porównania VEL/SOF vs LDV/SOF + RBV (12 tyg.) wyniósł:

- z perspektywy NFZ: [redacted] (20 584 bez RSS);
- z perspektywy wspólnej: [redacted] (14 126 bez RSS).

Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (perspektywa NFZ/NFZ+pacjent z RSS/bez RSS), co wynika z zastosowania silniejszego instrumentu podziału ryzyka w przypadku komparatora.

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

- LDV/SOF + RBV (12 tyg.) - [REDACTED].

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

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

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

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

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (niska wiarygodność wyników, brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem w populacji pacjentów z HCV z genotypem 1 (z CC, bez CC lub z DC), znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- przekazany przez wnioskodawcę model ekonomiczny nie daje możliwości modyfikacji jego struktury, brak również możliwości edycji licznych arkuszy. Powyższe uniemożliwia pełną weryfikację modelu w zakresie możliwości powtórzenia kalkulacji i oszacowań, a także 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;
- ponadto 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.

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

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

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przedstawiono wartości progowe ceny zbytu netto leku odnoszące się do współczynników CUR:

Populacja bez CC lub z CC

- OBV/PTV/r + DAS (12 tyg.) - ██████████ (53 873,04 PLN);
- LDV/SOF (12 tyg.) - ██████████ (65 385,11 PLN);
- LDV/SOF (24 tyg.) - ██████████ (129 642,42 PLN);
- LDV/SOF + RBV (12 tyg.) - ██████████ (66 719,73 PLN);

Populacja bez CC

- OBV/PTV/r + DAS (8 tyg.) - ██████████ (36 259,27 PLN);
- OBV/PTV/r + DAS + RBV (12 tyg.) - ██████████ (54 562,91 PLN);
- LDV/SOF (8 tyg.) - ██████████ (44 608,66 PLN);

Populacja z CC

- OBV/PTV/r + DAS + RBV (24 tyg.) - ██████████ (107 224,05 PLN);

Populacja z DC

- LDV/SOF + RBV (12 tyg.) - ██████████ (69 671,00 PLN).

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

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

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

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

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

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

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

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

populacji docelowej uwzględniającej dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C o genotypie 1 HCV oszacowano na 1 549 w 1., 3 143 w 2., oraz 4 174 osób w 3. roku refundacji.

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

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych (tj. 1 stycznia 2018 roku udział leku w rynku wynosi 0%; w przypadku genotypu 1a udział produktu leczniczego Epclusa będzie rosł i na koniec 3. roku wyniesie 1/3 rynku; w przypadku genotypu 1b udział leku w rynku będzie rosł i na koniec 3. roku wyniesie 1/4 rynku) oraz koszty uwzględnionych produktów leczniczych.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, w każdym wariantcie wyznaczono, że 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 bez RSS (z RSS): 27,9 mln PLN [redacted] w 1. roku; 57,4 mln PLN [redacted] w 2. roku; 76,8 mln PLN [redacted] w 3. roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi bez RSS (z RSS): 509,3 mln PLN [redacted] w 1 roku; 634,5 mln PLN [redacted] w 2. roku; 718,0 mln PLN [redacted] w 3. roku refundacji.

Ograniczenia analizy

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

- przyjętych arbitralnie założeń odnośnie udziału preparatu Epclusa w rynku leków bezinterferonowych;
- uwzględnionego odsetka pacjentów stosujących terapię bezinterferonową. Oszacowania wnioskodawcy nie są spójne z najnowszymi danymi NFZ;
- nieuwzględnienia w analizie preparatu Zepatier, który jest rekomendowany i finansowany ze środków publicznych w Polsce od maja 2017 r.;
- możliwości zastosowania krótszych schematów leczenia preparatami Viekirax i Exviera.

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych ocena stężenia albumin nie wnosi dodatkowych korzyści w ramach kwalifikacji do programu (w części programu lekowego dotyczącej badań przy kwalifikacji do leczenia). Ponadto ekspert kliniczny wskazuje na konieczność doprecyzowania zapisu „oraz ewentualnie USG jamy brzusznej” (w części programu lekowego odnoszącej się do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia).

Podobnie, wątpliwości związane z zapisem dotyczącym badania USG jamy brzusznej, wyraziła w swoim stanowisku Rada Przejrzystości.

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Eplusa będzie wynikać z możliwości obniżenia limitu finansowania, po wprowadzeniu na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji w 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 oraz 1102.0 omalizumabum.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą w scenariuszu podstawowym ok. 76 mln PLN w 1., ok. 78 mln PLN w 2. i ok. 79 mln PLN w 3. roku analizy. Są to kwoty wystarczające na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 międzynarodowych wytycznych klinicznych rekomendujących stosowanie SOF/VEL ± RBV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C, w tym także zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV:

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2017 – USA rekomenduje stosowanie SOF/VEL ± RBV u pacjentów wcześniej nieleczonych z marskością wątroby / bez marskości wątroby, u osób z genotypami 1a i 1b wirusa;
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2017 – USA rekomenduje stosowanie SOF/VEL ± RBV u pacjentów bezskutecznie leczonych: u osób z genotypem 1a i 1b wirusa, z wyrównaną marskością wątroby / bez marskości wątroby, u których leczenie Peg-IFN i RBV nie powiodło się; u osób z genotypem 1 wirusa z marskością / bez marskości, wcześniej bezskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory proteazy NS3 (telaprewir, boceprewir lub simeprewir) + peginterferon / rybawiryna; u osób z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby, u których poprzednie leczenie schematem zawierającym sofosbuwir nie powiodło się;
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 – Europa rekomenduje stosowanie SOF/VEL ± RBV u osób uprzednio nieleczonych i leczonych z lub bez wyrównanej marskości wątroby;
- Department of Veterans' Affairs (DVA) 2017 – USA rekomenduje stosowanie SOF/VEL ± RBV: u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości (z początkowym HCV RNA <6 milionów jm / ml), pacjentów wcześniej nieleczonych, z marskością (GT1a bez polimorfizmu genu NS5A; GT1b), pacjentów wcześniej leczonych (ale nie NS5A) z lub bez marskości, pacjentów uprzednio

leczonych (ale nie inhibitorami NS5A) z marskością, pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami NS5A z marskością;

- Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE HCV) 2017 – Polska wskazuje, że terapia SOF/VEL powinna być stosowana przez 12 tyg. niezależnie od stadium zwłóknienia i niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Rybawiryne może być brana pod uwagę jako dodatek do schematu terapeutycznego u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji dla wnioskowanej technologii u dorosłych pacjentów z WZW typu C. Przy czym jedynie rekomendacja francuska – Haute Autorité de Santé (HAS) z 2016 roku nie zawiera ograniczeń i rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Epclusa, wskazując w uzasadnieniu, że SOF/VEL stosowany przez 12 tyg. wykazał znaczną skuteczność u wszystkich pacjentów z/bez marskości wątroby, a profil bezpieczeństwa leku jest satysfakcjonujący. Natomiast w pozostałych odnalezionych dokumentach rekomenduje się finansowanie ocenianego produktu leczniczego pod warunkiem obniżenia ceny leku (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2017 – Wielka Brytania; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2016 – Kanada; All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016 – Szkocja; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016 – Australia).

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.862.2017.10.MC IK: 1114233), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuvir/welpataswir), tabletki powlekane, 400 mg/100mg, 28 sztuk, kod EAN 5391507142108 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)” we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuvir+welpataswir) we wskazaniu: 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuvir+welpataswir) we wskazaniu: 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)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego produktu leczniczego Epclusa (sofosbuvir/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.