



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 1/2018 z dnia 2 stycznia 2018 roku
w sprawie oceny leku Epclusa (sofosbuwir+welpataswir)
we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach
programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Epclusa (sofosbuwir+welpataswir), tabl. powł., 400 mg/100 mg, 28 sztuk, kod EAN: 5391507142108, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.

Rada zgłasza wątpliwości odnośnie do stosowania USG jamy brzusznej w ramach programu lekowego.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczający.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Zgodnie w wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie – marskości, lub rzadziej raka wątrobowo komórkowego. Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1 - występuje on u 85,6% zakażonych. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy



zwiększało skuteczność terapii - inhibitory NS3 proteazy, inhibitory NS5B polimerazy i wreszcie inhibitory NS5A polimerazy. Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA - zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV.

Dowody naukowe

Schematy terapeutyczne zawierające sofosbuwir + welpataswir są rekomendowane przez AASLD 2017, PGE HCV 2017, EASL 2016 i DVA 2017 NHS 2017 u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych, a także u większości pacjentów leczonych bezskutecznie. I co bardzo istotne u pacjentów z marskością wątroby.

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.

Z przygotowanej analizy wynika, że 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). 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%.

Badania wykazały, iż efektywność dostępnej aktualnie w Polsce terapii skojarzonej LDV, SOF i RBV u chorych z niewyrównaną funkcją wątroby pozwala uzyskać w schemacie SVR12 średnio u 87% leczonych, natomiast zastosowanie wnioskowanej technologii VEL/SOF+RBV prowadziło do uzyskania remisji wirusologicznej średnio u 96% chorych. 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. Korzystny wpływ na jakość życia ocenianej terapii uzupełnionej o RBV obserwowano również w populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, wszystkie rekomendacje były pozytywne. W 4 rekomendacjach warunkiem finansowania produktu leczniczego było obniżenie jego ceny. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Epclusa jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Preparat Epclusa jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że profil bezpieczeństwa VEL/SOF jest porównywalny z placebo. 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. 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%). Zidentyfikowano 4 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania SOF dotyczące łącznego przyjmowania niektórych leków stosowanych w WZW C z lekiem przeciwartmycznym – amiodaronem. Komunikaty EMA, MHRA i URPL informują o ryzyku wstąpienia 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

Problem ekonomiczny

- *Populacja pacjentów bez marskości wątroby/z wyrównaną marskością*

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.

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.

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

- *Populacja pacjentów bez marskości wątroby*

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce 3D8 jest droższe i skuteczniejsze. 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. 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. 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 wyrównaną marskością wątroby*

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 niewyrównaną marskością wątroby*

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie VEL/SOF w miejsce LSR12 jest droższe i skuteczniejsze.

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

Wprowadzenie finansowania preparatu Epclusa w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi [bez RSS (z RSS)]: 36,0 mln zł () w 1. roku; 74,0 mln zł () w 2. roku; 99,1 mln zł () w 3. roku. Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: założeń odnośnie udziału preparatu Epclusa 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 Exvierą, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez Wnioskodawcę są niedoszacowane.

Główne argumenty decyzji

1. Epclusa + -RBV jest pierwszą zarejestrowaną terapią pangentypową i jedyną wskazaną w rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2017 r. oraz rekomendacjach EASL z 2016 r. Oznacza to możliwość zastosowania u pacjentów bez oznaczonego genotypu. Dawka i długość leczenia niezależna od wyjściowej wirerii. Proste jednotabletkowe dawkowanie na dobę przez 12 tyg., akceptowalny profil bezpieczeństwa i stosunkowo mała liczba interakcji z innymi lekami.
2. Epclusa + -RBV jest drugą obok Harvoni + -RBV terapią u chorych z PZW C, jak również niewydolnością wątroby w przebiegu marskości C. Stworzy to możliwość indywidualizacji leczenia z doborem leku do chorego, co jest szczególnie istotne u chorych z niewydolnością wątroby kwalifikowanych do jej przeszczepu. Ze względu na zastosowanie nowego inhibitora NS5A – welpataswiru terapia Epclusą może poszerzyć możliwości leczenia chorych

z niepowodzeniem poprzednich schematów anty HCV DAA, szczególnie wśród chorych z niewydolnością wątroby (AASLD 2017).

3. Skuteczność Epclusy u chorych przewlekle zakażonych genotypem 1b wynosi 99% (badanie Astra 1), u chorych z niewydolnością wątroby, w genotypie 1 - 96%, a w genotypie 1b - 100% (badanie Astra 4), co jest najwyższą spośród innych leków wykazaną skutecznością u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. W innych dostępnych terapiach skuteczność w tej grupie chorych nie przekracza 90%.

Ograniczenia omawianej analizy

- Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii VEL/SOF nad komparatorami. 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 pierwszorzędowym 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.
- 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.

- *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 Charakterystyce Produktu Leczniczego, można utożsamiać te punkty końcowe.*

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS), z wyłączeniem pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eplusa (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”. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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