



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego: *„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”*

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.9.2017

Data ukończenia: 29.12.2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp.z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska 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: AbbVie Polska 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

2DR12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + RBV przez 12 tyg.
2DR24	Terapia złożona z OBV/PTV/r + RBV przez 24 tyg.
3D12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV przez 12 tyg.
3D8	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV przez 8 tyg.
3DR12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV + RBV przez 12 tyg.
3DR24	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DSV + RBV przez 24 tyg.
AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APRI	Stosunek AST do liczby płytek (<i>AST to platelet ratio index</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
ART	Terapia antyretrowirusowa (<i>Antiretroviral Therapy</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ASV	Asunaprewir
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCV	Beklabuwir
bd	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BOC	Boceprevir
Bp	Bezpieczeństwo
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CDS	Wskaźnik różnicujący marskość (<i>cirrhosis discriminant score</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CKD	Przewlekła choroba nerek (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
CTP	Skala Childa-Turcotte'a-Pugha
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DA24	Terapia złożona z DCV + ASV przez 24 tyg.
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DCV	Daklataswir
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (<i>defined daily dose</i>)

DRV	Darunawir
DS12	Terapia złożona z DCV + SOF przez 12 tyg.
DSV	Dazabuwir
DTG	Grupa otrzymująca aktywne leczenie w późniejszym punkcie badania (<i>deferred treatment group</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EBR	Elbaswir
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GE12	Terapia złożona z GZR/EBR przez 12 tyg.
GER16	Terapia złożona z GZR/EBR + RBV przez 12 tyg.
GESA	Australijskie Towarzystwo Gastroenterologii (<i>Gastroenterological Society of Australia</i>)
GLE	Glekaprewir
GLE/PIB	Glekaprewir/pibrentaswir
GP12	Terapia złożona z GLE/PIB przez 12 tyg.
GP16	Terapia złożona z GLE/PIB przez 16 tyg.
GP8	Terapia złożona z GLE/PIB przez 8 tyg.
GT	Genotyp
GZR	Grazoprewir
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
HAI	Wskaźnik aktywności histologicznej (<i>Histological Activity Index, HAI</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (<i>Hepatitis D Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
IDSA	Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITG	Grupa otrzymująca aktywną terapię od początku badania (<i>Immediate treatment group</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDV	Ledpisawir
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LS12	Terapia złożona z SOF/LDV przez 12 tyg.
LS24	Terapia złożona z SOF/LDV przez 24 tyg.
LS8	Terapia złożona z SOF/LDV przez 8 tyg.
LSR12	Terapia złożona z SOF/LDV + RBV przez 12 tyg.
LY	Lata życia (<i>life years</i>)
MD	Różnica średnich (<i>mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NC	Bez marskości (<i>no cirrhosis</i>)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIZP-PHZ	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
OBV	Ombitaswir
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
PegIFN	Pegylowany interferon
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PI	Inhibitory proteazy wirusowej (<i>Protease inhibitors</i>)
PIB	Pibrentaswir
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTV	Parytaprewir
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>Short Form Health Survey</i>)
SIM	Symeprewir
Sk	Skuteczność
SOF	Sofosbuwir
SPR12	Terapia złożona z SOF + PegIFN α + RBV przez 12 tyg.
SPR24	Terapia złożona z SOF + PegIFN α + RBV przez 24 tyg.
SR12	Terapia złożona z SOF + RBV przez 12 tyg.
SR12	Terapia złożona z SOF + RBV przez 16 tyg.
SR24	Terapia złożona z SOF + RBV przez 24 tyg.
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TE	Wcześniej leczeni (<i>Treatment naive</i>)
Technologia	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
TN	Wcześniej nieleczeni (<i>Treatment experienced</i>)
TVR	Telaprewir
UCZ	urzędowa cena zbytu
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VEL	Welpataswir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

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.

WZW C

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	8
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	34
3.5. Refundowane technologie medyczne	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	37
4. Ocena analizy klinicznej	39
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	58
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	59
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	60
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	60
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności GLE/PIB	60
4.2.1.2. Wyniki porównania GLE/PIB względem aktualnie dostępnych terapii	66
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	71
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	71

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	74
4.3.	Komentarz Agencji	75
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	78
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	78
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	81
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	84
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	84
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	86
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	89
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	90
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	91
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	91
5.4.	Komentarz Agencji	91
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	93
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	93
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	96
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	97
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	99
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	99
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	100
6.4.	Komentarz Agencji	100
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	101
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	103
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	104
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	105
11.	Kluczowe informacje i wnioski	106
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	110
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	111
14.	Źródła.....	112
15.	Załączniki.....	114

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.11.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1169.2017.2.KWA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum)**, tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927
 - Wnioskowane wskazanie:
stosowany 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:

- PLN
-

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp.z o.o.
ul.Postępu 21 B,
02-676 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.11.2017, znak PLR.4600.1169.2017.2.KWA (data wpływu do AOTMiT 06.11.2017), 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 medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.11.2017, znak OT.4331.9.2017.TI.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.12.2017 pismem z dnia 05.12.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, [REDACTED], Kraków, sierpień 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, [REDACTED], Kraków, wrzesień 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, [REDACTED], Kraków, wrzesień 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, [REDACTED], Kraków, wrzesień 2017.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, [REDACTED], Kraków, wrzesień 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Maviret zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.9.2017.TI.7.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927																											
Kod ATC	Kod ATC jeszcze nie przydzielony.																											
Substancja czynna	Glekaprewir/p brentaswir																											
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”																											
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu Maviret to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg), przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem.</p> <p>Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) podano w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 2. Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych grupach pacjentów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp HCV</th> <th colspan="2">Zalecany czas trwania leczenia</th> </tr> <tr> <th>Bez marskości wątroby</th> <th>Marskość wątroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Pacjenci uprzednio nieleczeni</td> </tr> <tr> <td>GT1–6</td> <td>8 tygodni</td> <td>12 tygodni</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Pacjenci, u których uprzednie leczenie PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne</td> </tr> <tr> <td>GT 1, 2, 4–6</td> <td>8 tygodni</td> <td>12 tygodni</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>16 tygodni</td> <td>16 tygodni</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Pacjenci po przeszczepieniu wątroby</td> </tr> <tr> <td>GT1–6</td> <td colspan="2">≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV)</td> </tr> </tbody> </table>		Genotyp HCV	Zalecany czas trwania leczenia		Bez marskości wątroby	Marskość wątroby	Pacjenci uprzednio nieleczeni			GT1–6	8 tygodni	12 tygodni	Pacjenci, u których uprzednie leczenie PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne			GT 1, 2, 4–6	8 tygodni	12 tygodni	GT 3	16 tygodni	16 tygodni	Pacjenci po przeszczepieniu wątroby			GT1–6	≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV)	
Genotyp HCV	Zalecany czas trwania leczenia																											
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby																										
Pacjenci uprzednio nieleczeni																												
GT1–6	8 tygodni	12 tygodni																										
Pacjenci, u których uprzednie leczenie PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne																												
GT 1, 2, 4–6	8 tygodni	12 tygodni																										
GT 3	16 tygodni	16 tygodni																										
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby																												
GT1–6	≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PeglNF + RBV ± SOF lub SOF+RBV)																											
Droga podania	Podanie doustne Należy przyjmować wszystkie 3 tabletki z 1 blistra raz na dobę z jedzeniem																											
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Pacjenci po przeszczepieniu wątroby Nie oceniano dotąd bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Maviret u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Stosując w tej populacji leczenie produktem Maviret zgodnie z zalecanym dawkowaniem należy się kierować oceną potencjalnych korzyści i ryzyka u danego pacjenta</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha)</p> <p>Pacjenci, u których uprzednio stosowany schemat leczenia zawierający inhibitor NS5A i (lub) inhibitor NS3/4A był nieskuteczny Pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (oraz bardzo ograniczoną liczbę zakażonych wirusem o genotypie 4), u których wcześniejsze leczenie schematami mogącymi powodować oporność na glekaprewir i pibrentaswir było nieskuteczne, oceniano w badaniu MAGELLAN-1 Ryzyko niepowodzenia, jak oczekiwano, było największe u osób narażonych na obydwie klasy leków. Nie ustalono algorytmu uwzględniającego oporności, pozwalającego na przewidzenie ryzyka</p>																											

	<p>niepowodzenia leczenia zależnie od oporności wyjściowej. W badaniu MAGELLAN-1, u pacjentów, u których powtórne leczenie z użyciem glekaprewiru i pibrentaswiru było nieskuteczne, na ogół stwierdzano kumulację oporności na obydwie klasy leków. Nie ma dostępnych danych odnośnie powtórnego leczenia pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 2, 3, 5 lub 6. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi Podawanie w skojarzeniu z kilkoma innymi produktami leczniczymi wymienionymi w punkcie 4.5 dokumentu ChPL nie jest zalecane.</p> <p>Laktoza Produkt Maviret zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Produkt Maviret jest lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym dwie pangenotypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa.</p> <p><i>Glekaprewir</i> Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego polipeptydu kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa.</p> <p><i>Pibrentaswir</i> Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania pibrentaswiru scharakteryzowano na podstawie aktywności przeciwwirusowej w hodowli komórkowej oraz badań mapowania oporności na leki.</p>

Źródło: ChPL Maviret [data dostępu w EMA:12.12.2017]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/17/1213/001, 26.07.2017¹</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p>Produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>NIE</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.</p>
<p>Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: <u>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS):</u> W celu oceny ryzyka nawrotu raka wątrobowokomórkowego związanego z produktem leczniczym Maviret, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki prospektywnego badania bezpieczeństwa, wykorzystując dane pochodzące z kohorty określonej grupy pacjentów, w oparciu o uzgodniony protokół. Końcowe sprawozdanie z badania należy przedłożyć do 2021 r.</p>

Źródło: ChPL Maviret [data dostępu:12.12.2017]

¹Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważna w całej Unii Europejskiej
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [data dostępu: 20.12.2017]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla GLE/PIB.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>a) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</p> <p>b) obecność przeciwciał anty-HCV;</p> <p>c) stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określonego z wykorzystaniem biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynkami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;</p> <p>d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii ombitaswirem, parytaprewirem, rytonawirem w skojarzeniu z dazabuwirem (i ewentualnie rybawiryną) albo - 4 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii ombitaswirem, parytaprewirem, rytonawirem w skojarzeniu z rybawiryną, albo - 1b HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii daklataswirem w skojarzeniu z asunaprewirem, albo - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną albo sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, albo - 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 1,2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem. <p>2) Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii</p>

	<p>interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1a, 1b, 1d.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania interferonu definiowane są jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - niewyrównana marskość wątroby; - zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej; - stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu; - pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby; - ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną; - zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną; - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym; - choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH; - niedokrwistość; - małopłytkowość < 90 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów < 1500 / μL. <p>Nietolerancja interferonu definiowana jest jako wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - schorzenie autoimmunologiczne; - zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej; - obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%; - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze; - nieprawidłowe wartości TSH; - stężenie hemoglobiny < 8.5 mg%; - małopłytkowość < 50 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów < 500/μL. <p>3) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p>
<p>Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu</p>	<p>2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV; 3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) - nie dotyczy kwalifikowania do terapii z użyciem sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem lub rybawiryną; 4) konieczność przyjmowania leków, mogących obniżyć aktywność osoczną sofosbuwiru albo sofosbuwiru i ledipaswiru, w szczególności silnych induktorów glikoproteiny P w jelitach (o ile dotyczy); 5) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich charakterystykach: <ol style="list-style-type: none"> a) dazabuwiru i ombitaswiru + parytaprewiru + rytonawiru oraz rybawiryny (o ile dotyczy) albo b) daklataswiru i asunaprewiru (o ile dotyczy), a bo c) sofosbuwiru lub sofosbuwiru z ledipaswirem (o ile dotyczy) oraz - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną - interferonu pegylowanego i rybawiryny, a bo d) grazoprewiru+e baswiru oraz rybawiryny (o ile dotyczy), albo e) glekaprewiru w skojarzeniu z pibrentaswirem.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 2 w trakcie leczenia; 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - w opinii lekarza prowadzącego terapię lub - zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych. 3) wystąpienie przełomu wirusologicznego (zwiększenie wartości HCV RNA o więcej niż 1 log₁₀ od najniższej wartości uzyskanej w trakcie leczenia) – dotyczy terapii daklataswirem w skojarzeniu z asunaprewirem.
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dazabuwir i ombitaswir + parytaprewir + rytonawir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. 2. Daklataswir w ramach programu stosuje się: <ol style="list-style-type: none"> 1) w dawce 60 mg (1 tabletkę 1 x dziennie), 2) wyłącznie w skojarzeniu z asunaprewirem w dawce 100 mg podawanej dwa razy dziennie

	<p>(1 tabl. 2 x dziennie)</p> <p>3) nie dłużej niż przez 24 tygodnie.</p> <p>3. Sofosbuwir i sofosbuwir+ledipaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych;</p> <p>Rybawiryne niezbędną do terapii skojarzonej z sofosbuwirem lub sofosbuwirem i ledipaswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir lub sofosbuwir+ ledipaswir. Rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia</p> <p>Interferon pegylowany i rybawiryna niezbędne do terapii skojarzonej z sofosbuwirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir. W przypadku, gdy w trakcie prowadzonej terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną wystąpi nietolerancja interferonu dopuszczalne jest zaprzestanie podawania interferonu pegylowanego i kontynuacja terapii sofosbuwirem z rybawiryną do czasu określonego dla takiej terapii w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir. Interferon pegylowany i rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem sofosbuwiru są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p> <p>- załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p> <p>4. Grazoprewir+elbaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Rybawiryne niezbędną do terapii skojarzonej z grazoprewirem i elbaswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego grazoprewir+elbaswir.</p> <p>Rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p> <p>5. Glekaprewir+pibrentaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym i dotyczy dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakaźnych genotypami 1-6 HCV.

W warunkach polskiej praktyki klinicznej leczenie przewlekłego zakażenia WZW C determinują zapisy dwóch programów lekowych: B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy produkt leczniczy Maviret w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma zostać włączony do istniejącego programu leczenia terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Zapisy projektu programu lekowego dołączonego do niniejszego wniosku są spójne z obecnie finansowanym w/w programem lekowym.

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu obejmują utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

[Halota 2015] [Szczekliki 2014]

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

	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 kęсовą	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 kęсовą	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęсовą	martwica przeszłowa	marskość

Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015

Tabela 7. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	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 patogenez

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 patogenez 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.

[Szczekl k 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 2015]

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.

[Halota 2015]

Porównując sekwencję nukleotydów genomu 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 2013]

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 współistnieje. 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 włóknienia 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 2015]

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, porfirie skórna, chłoniaki B-NHL i inne),
- z rakiem wątrobowokomórkowym o etiologii HCV,
- współzakażonych HBV.

[Halota 2015]

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 α (pegylowany interferon α) + RBV (rybawiryna)
- PegIFN α + 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

Kategoria leku	Klasa / mechanizm działania	Lek
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	Inhibitory proteazy NS3/4 A Hamują aktywność proteazy wirusowej NS3/NS4A, która jest niezbędna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV, w związku z czym nie dochodzi do produkcji dojrzałych białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, białko NS3/NS4A odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa.	Boceprewir (BOC)
		Telaprewir (TVR)
		Asunaprewir (ASV)
		Grazoprewir (GZR)
		Parytaprewir (PTV)
		Symeprewir (SIM)
		Glekaprewir (GLE)
	Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B Hamują namnażanie wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy mającej podstawowe znaczenie w replikacji wirusa, jednocześnie nie wpływając na działanie aktywności polimeraz gospodarza.	Dazabuwir (DSV)
		Sofosbuwir (SOF)
	Inhibitory proteazy NS5A Mechanizm ich działania nie został do końca poznany; proteaza HCV NS5A ma kluczowe znaczenie podczas replikacji RNA i formowania wirionów HCV.	Daklataswir (DCV)
		Elbaswir (EBR)
		Ledipaswir (LDV)
		Ombitaswir (OBV)
Welpataswir (VEL)		
P brentaswir (PIB)		
Interferony	Peg-IFNα / PegIFNα wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej, poprzez sprzężenie z glikolem polietylenowym. PegIFNα posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFNα2a, będącego cytokiną produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty oraz limfocyty T. PegIFNα wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne.	Peg-IFNα-2a
		Peg-IFNα-2b
Inne	Rybawiryna / RBV jest syntetycznym analogiem nukleozydowym wykazującym aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Dokładny mechanizm działania RBV nie został poznany. Lek nie hamuje swoistych enzymów wirusa WZW C ani jego replikacji, natomiast w połączeniu z innymi lekami przeciw HCV (IFN / Peg-IFN) zwiększa ich skuteczność.	Rybawiryna (RBV)

Podstawowym kryterium różnicującym postępowanie terapeutyczne w WZW-C jest genotyp HCV oraz zaawansowanie włóknienia wątrobowego.

[Halota 2015]

Kryterium skuteczności leczenia jest nieobecność RNA HCV w surowicy po 12 i 24 tyg. od zakończenia leczenia (oceniana czułym testem z progiem wykrywalności <15IU/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 przewlekle 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 mięszu 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 wirerii. 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).

[Szczeklik 2014] [Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Pismem z dnia 30.11.2017 r. znak DGL.03687.2017.2017.68704.PD Agencja otrzymała od NFZ dane dotyczące m.in. liczby pacjentów, u których rozpoznano przewlekłe WZW C w latach 2012-2017 oraz liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż. oraz < 18 lat, u których rozpoznano B18.2 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (główne lub współistniejące)

Rok realizacji	I. pacjentów < 18 r.ż.	I. pacjentów ≥ 18 r.ż.
2012	683	37 138
2013	525	37 324
2014	543	38 016
2015	466	39 171
2016	514	40 885
2017*	409	36 901

* dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż., leczonych w ramach programu lekowego załącznik B.71 oraz B.2

Rok realizacji	I. pacjentów
Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”	
2012**	3 842
2013	5 134
2014	5 092
2015	4 361
2016	1 828
2017*	150
Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”	
2015***	2 641
2016	9 872
2017*	11 263

*** dane za rok 2015 obejmują miesiące X-XII;

** dane za rok 2012 obejmują miesiące VII-XII;

* dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX

Pismem NFZ otrzymano dane pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” i „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 8.2)” pochodzące z bazy SMPT.

Z bazy SMPT wybrano 7126 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie terapią: daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir w 2016 r. (kwalifikacja do programu u 1575 pacjentów odbyła się pomiędzy lipcem – grudniem 2015 r., u 5556 pacjentów kwalifikacja do programu odbyła się w 2016 r., natomiast u 5 pacjentów dwukrotnie sprawozdano kwalifikację do programu).

W tabeli 11-14 przedstawiono charakterystykę pacjentów leczonych terapiami bezinterferonowymi w ramach programu lekowego w 2016 r.

Tabela 11. Rozkład genotypów HCV na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Genotyp	1	1/4	2	3	4	puste	Suma
Liczba pacjentów	2811	6	12	775	210	3312	7126

Ze względu na istotną niekompletność danych (duża liczba pustych rekordów) nie odnoszono powyższych wartości do wartości wykorzystanych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 12. Rozkład genotypów HCV z uwzględnieniem marskości wątroby na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Genotyp	1	1/4	2	3	4	puste	Suma
Brak marskości wątroby	1629	5	6	391	142	2218	4391
Marskość wątroby	1182	1	6	384	69	1103	2745
Suma	2811	6	12	775	211	3321	7136*

*4 pacjentów (bez marskości wątroby) miało jednocześnie wykazany 1 genotyp i puste pole; 3 pacjentów (z marskością wątroby) miało jednocześnie wykazany genotyp 1 i puste pole; 3 pacjentów (zmieniło stan z brak marskości wątroby na marskość wątroby) w tym: zmieniło genotyp z puste pole na genotyp 1, genotyp 1 na puste pole i pozostało przy genotypie 4;

Ze względu na istotną niekompletność danych (duża liczba pustych rekordów) nie odnoszono powyższych wartości do wartości wykorzystanych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 13. Wynik biopsji wątroby w skali Scheuer'a na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Wynik biopsji wątroby w skali Scheuer'a – STAGING	0	1	2	3	4	puste	Suma
Liczba pacjentów n (%)	32 (0,45)	1576 (22,1)	1185 (16,62)	1371 (19,23)	2837 (39,79)	129 (1,81)	7130*

*Z puli 7126 pacjentów u 4 pacjentów doszło do zmiany wyniku biopsji wątroby;

Odsetki pacjentów z podziałem na stopień zwłóknienia wątroby są zbliżone do tych wykorzystanych w analizie wnioskodawcy (uzyskanych na podstawie danych z rejestru EpiTer-2), różnice pomiędzy danymi SMPT a danymi wnioskodawcy (rejestr EpiTer-2) nie przekraczają 3%.

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Całkowita liczba pacjentów
Średni wiek [lata]	54,9	7126
Średnia masa ciała [kg]	76,41	7126
Mężczyźni n (%)	3630 (51%)	7126
Kobiety n (%)	3496 (49%)	7126
Pozawątrobową manifestacja HCV tak/nie	465/6662*	7126

* Z puli 7126 pacjentów u jednego pacjenta doszło do rozwinięcia pozawątrobowej manifestacji HCV;

W porównaniu do danych SMPT, wartości wykorzystane w analizie wnioskodawcy w zakresie odsetka mężczyzn i średniego wieku pacjentów, nie różnią się o więcej niż 3%.

W tabeli 15-16 przedstawiono zastosowane schematy terapii bezinterferonowych w ramach programu lekowego w 2016 r.

Tabela 15. Schematy leczenia na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Schemat leczenia	daklataswir	ombitaswir + parytaprewir + rytonawir	sofosbuwir	sofosbuwir + ledipaswir	suma
Liczba pacjentów	222	3434	813	2667	7136*

*Z puli 7126 pacjentów u 10 pacjentów doszło do zmiany schematu leczenia, w 9 przypadkach schemat „ombitaswir + parytaprewir + rytonawir” zmieniano z/na schemat „sofosbuwir + ledipaswir” oraz w jednym przypadku schemat „daklataswir” zmieniano z/na schemat „sofosbuwir + ledipaswir”;

W analizie wnioskodawcy zastosowane schematy przedstawiono w podziale na genotypy i historię leczenia, ze względu na dużą liczbę niekompletnych danych dotyczących genotypu HCV w bazie SMPT, odstąpiono od zestawiania danych (wnioskodawcy vs SMPT).

Tabela 16. Schematy leczenia z podziałem na wyniki biopsji wątroby w skali Scheuer'a na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Wynik biopsji wątroby w skali Scheuer'a – STAGING	Schemat leczenia n (%)				Suma
	daklataswir	ombitaswir + parytaprewir + rytonawir	sofosbuwir	sofosbuwir + ledipaswir	
0	1 (0,01)	16 (0,22)	2 (0,03)	13 (0,18)	32 (0,45)
1	27 (0,38)	881 (12,34)	114 (1,6)	557 (7,8)	1579 (22,12)
2	28 (0,39)	655 (9,17)	110 (1,54)	392 (5,49)	1185 (16,6)
3	46 (0,64)	688 (9,64)	166 (2,33)	472 (6,61)	1372 (19,22)
4	114 (1,6)	1141 (15,98)	395 (5,53)	1191 (16,68)	2841 (39,8)
puste	6 (0,08)	55 (0,77)	26 (0,36)	43 (0,6)	130 (1,82)
Suma	222 (3,11)	3436 (48,13)	813 (11,39)	2668 (37,37)	7139*

*różnica pomiędzy 7139 a liczbą 7126 analizowanych pacjentów najprawdopodobniej wynika ze zmiany wyników biopsji w trakcie leczenia oraz zmiany schematów leczenia, opisanych w tabeli 13 i 15;

W tabeli 17-19 przedstawiono efekty leczenia terapiami bezinterferonowymi zastosowanymi w ramach programu lekowego w 2016 r. Nie przedstawiono z uwzględnieniem podziału na zastosowany schemat ze względu na istotną niekompletność danych (duża liczba pustych rekordów).

Tabela 17. Efekt terapeutyczny leczenia w programie lekowym na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Efekt terapeutyczny	Liczba pacjentów
nawrót (relapser)	99
niewyleczony	45
wyleczony	5297
puste	1685
Suma	7126

Tabela 18. Przyczyna, z powodu której należy zakończyć program na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Przyczyna, z powodu której należy zakończyć program	Liczba pacjentów
Przerwanie	2
Zakończenie planowe	5599
puste	1525
Suma	7126

Tabela 19. Przyczyna zakończenia leczenia w programie lekowym na podstawie danych z SMPT – pacjenci rozpoczynający leczenie DAA (daklataswir, ombitaswir+parytaprewir +rytonawir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir) w 2016 r.

Przyczyna zakończenia	Liczba pacjentów
Przerwanie	242
rezygnacja pacjenta	71
zakończenie planowe	5441
zgon	97
puste	1281
Suma	7132*

*6 pacjentów miało wpisane 2 przyczyny zakończenia leczenia;

Poniższa tabela przedstawia dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego wskazania przekazane przez ekspertów.

Tabela 20. Dane dotyczące liczebności populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z genotypa, i 1-6 na podstawie opinii ekspertów.

GT 1-6 HCV	Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Obecna liczba chorych w Polsce	„190 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„4 276”
Odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana	„30%”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases) <https://www.aasld.org/> ;
- EASL (The European Association for the Study of the Liver) <http://www.easl.eu/> ;
- PTH (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne) <http://www.pasl.pl/> ;
- DVA (Department of Veterans' Affairs) <http://clik.dva.gov.au/> ;
- WHO (World Health Organization) <http://www.who.int/en/> ;
- GESA (Gastroenterological Society of Australia) <http://www.gesa.org.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.12.2017 r. Zestawienie schematów terapeutycznych rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa / organizacje zajmujące się tematyką HCV wraz z technologiami alternatywnymi przedstawiono poniżej.

Wyniki przeglądu wytycznych leczenia HCV wykazały, że glekaprewir/pibrentaswir rekomendowany jest przez towarzystwo AASLD/IDSA 2017 (w genotypach 1 – 6) oraz towarzystwo DVA 2017 (w genotypach 1-4). Pozostałe rekomendacje kliniczne nie wymieniają powyższego schematu leczenia. Najprawdopodobniej jest to związane z datą wydania rekomendacji, gdyż schemat glekaprewir/pibrentaswir został zarejestrowany w 2017 roku.

Tabela 21. Schematy terapeutyczne zalecane przez PGE HCV

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
GT1 HCV		
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby
	24 tyg.	Pacjenci z marskością wątroby
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	8 tyg.	Uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez lub z włóknieniem wątroby \leq F2
	12 tyg.	Uprzednio nieleczeni lub leczeni / z bez marskości
SOF/LDV\pmRBV	8 tyg. (bez RBV)	Do rozważenia u pacjentów z GT1b HCV uprzednio nieleczonych bez marskości wątroby (z włóknieniem wątroby \leq F2)
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby (w przypadku przeciwwskazań do RBV terapię można wydłużyć do 24 tyg.)
SOF/VEL\pmRBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby
GZR/EBR\pmRBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV z początkowym mianem RNA HCV $>$ 800 000
DCV+ASV (GT1b)	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni z GT1b HCV bez marskości wątroby
GT2 HCV		
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	24 tyg.	Do rozważenia u pacjentów po przeszczepie wątroby, z wysokim początkowym mianem RNA HCV lub po niepowodzeniu uprzedniej terapii zawierającej IFN
SOF/VEL\pmRBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Do rozważenia w przypadku pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii SOF+RBV
GT3 HCV		
SOF/VEL\pmRBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (+RBV)	U pacjentów z marskością wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany w szczególności u pacjentów bez marskości wątroby
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania IFN
SOF+DCV+RBV	24 tyg.	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii SOF+PegIFN+RBV
GT4 HCV		
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po przeszczepie wątroby
SOF/LDV\pmRBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby

	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby
	16 tyg. (z RBV)	Zalecany u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii IFN+RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
GT5/6 HCV		
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni / bez marskości wątroby
	12 tyg. (z RBV) lub 24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii / z marskością wątroby lub po przeszczepie wątroby
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni / bez marskości lub z marskością wątroby niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna
SOF+RBV	24 tyg.	Zalecany jako terapia alternatywna u pacjentów nietolerujących IFN

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 22. Zalecane przez PGE HCV schematy terapeutyczne u pacjentów uprzednio leczonych przeciw HCV

GT HCV	Uprzednie leczenie	Zalecane terapie
1	PegIFN+RBV BOC+PegIFN+RBV TVR+PegIFN+RBV SIM+PegIFN+RBV	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+DSV±RBV VEL/SOF
	ASV+DCV GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+DSV±RBV VEL/SOF	<u>Brak marskości</u> (F0–3) oczekiwanie na bardziej efektywne terapie <u>Marskość</u> (F4): SOF+GZR/EBR+RBV SOF+OBV/PTV/r+DSV±RBV SOF+SIM+DSV+RBV
2	PegIFN+RBV	SOF+RBV
	SOF+RBV	VEL/SOF
3	PegIFN+RBV	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV
	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	VEL/SOF
	SOF+DCV+RBV	<u>Brak marskości</u> (F0–3) oczekiwanie na bardziej efektywne terapie <u>Marskość</u> (F4): VEL/SOF
4	PegIFN+RBV SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF
	GZR/EBR±RBV SOF/LDV±RBV OBV/PTV/r+RBV VEL/SOF	<u>Brak marskości</u> (F0–3) oczekiwanie na bardziej efektywne terapie <u>Marskość</u> (F4): SOF+GZR/EBR+RBV SOF+OBV/PTV/r+DSV±RBV SOF+SIM+DCV+RBV
5/6	PegIFN+RBV	VEL/SOF

	SOF+PegIFN+RBV SOF+RBV	
--	---------------------------	--

Tabela 23. Schematy terapeutyczne zalecane przez AASLD / IDSA

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Wyrównana marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	8 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni, rasy innej niż czarna, bez koinfekcji HIV, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV±PegIFN	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni SOF+RBV±PegIFN
SOF/VEL±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR	
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A	x
	24 tyg. (±RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
SIM+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni
GT2 HCV			
GLE/PIB	8 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC / z CC lub (I, B dla populacji z CC) Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub (I, B dla populacji z CC) Pacjenci leczeni SOF+RBV z lub bez CC (IIb, B)	
SOF/VEL	12 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC / z CC lub leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub Pacjenci leczeni SOF+RBV z lub bez CC (I, B)	
DCV+SOF	12 tyg./ 16-24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC / z CC lub	

		leczeni IFN/RBV bez CC / z CC	
GT3 HCV			
GLE/PIB	8 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC / z CC	
SOF/VEL	12 tyg. / 12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC / z CC lub Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / z CC lub	
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (IIb, B)
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	Pacjenci leczeni DAA (włącznie z inh bitorami NS5A) z lub bez CC Dla pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie inh bitorami NSA5 i z CC rekomendowane dodanie RBV (IIa, C)	
EBR/GZR+SOF	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (I, B)
DCV+SOF	12 tyg./ 16-24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni bez CC (I, A) lub Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC / (I, A)	x
DCV+SOF±RBV	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni z CC
SOF/VEL+voxilaprewir	12 tyg.	Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC i z Y93H	Pacjenci uprzednio nieleczeni z CC i z Y93H
GLE/PIB	16 tyg.	Pacjenci leczeni IFN/RBV bez CC	
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC (I, B)
GLE/PIB	16 tyg.	x	Pacjenci leczeni IFN/RBV z CC
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (IIa, B)	Pacjenci uprzednio nieleczeni (IIa, B)
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV (IIa, B)
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A/ I, B)	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, B/ IIa, B)
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A)
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni DAA (I, A)	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV, u których wystąpił nawrót choroby (IIa, B)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni IFN/RBV z niepowodzeniem w trakcie terapii (IIa, B)	
GT5/6 HCV			
SOF/LDV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni (IIa, B)	
		Pacjenci leczeni IFN/RBV (IIa, B)	

SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni (I, B)	
		Pacjenci leczeni IFN/RBV (IIa, B)	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci leczeni DAA (IIa, B)	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (I, A/ IIa, B)	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni (I, A)
		x	Pacjenci leczeni IFN/RBV (I, B)

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

I – dowody i / lub ogólne porozumienie wskazują, że procedura/leczenie jest korzystne, użyteczne i skuteczne; II - sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności i skuteczności diagnostycznej oceny, procedury lub leczenia; IIa - waga dowodów i / lub opinii przemawia za użytecznością i skutecznością; IIb - przydatność i skuteczność są mniej udowodnione na podstawie dowodów i / lub opinii; III - istnieje dowód i / lub ogólna zgoda, że diagnostyczna ocena, procedura lub leczenie nie są użyteczne i skuteczne lub w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz lub ich odpowiedników; B - dane pochodzą z pojedynczej randomizowanej próby, badań nierandomizowanych lub równoważnych; C - konsensus ekspertów, opisy przypadków lub standard opieki

Tabela 24. Schematy terapeutyczne zalecane przez DVA 2017

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
GT1 HCV			
SOF/LDV	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, bez koinfekcji HIV, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV ≥6 mln IU/mL	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN	
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN	
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN
SOF/VEL±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN	
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Tylko pacjenci po niepowodzeniu inhibitora NS5A	
GZR/EBR	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS3/4A+IFN+RBV (w przypadku GT1a bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
GZR/EBR±RBV	16 tyg.	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni NS3/4A+RBV+PegIFN lub SOF+RBV±PegIFN z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci nieleczeni lub leczeni uprzednio PegIFN/RBV±SOF	x

	12 tyg.	x	Pacjenci nieleczeni lub leczeni uprzednio PegIFN/RBV±SOF, NS3/4A+RBV+PegIFN
	16 tyg.		Pacjenci leczeni uprzednio NS3/4A+RBV+PegIFN, SMV + SOF
			Tylko pacjenci po niepowodzeniu inhibitora NS5A
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV	x
	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN±RBV lub SOF+RBV±RBV
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
GT3 HCV			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
		Pacjenci uprzednio leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci nieleczeni	x
	12 tyg.	x	Pacjenci nieleczeni
	16 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN±RBV lub SOF+RBV± PegIFN	
GT4 HCV			
SOF/LDV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
GZR/EBR	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF ale nieleczeni NS5A	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 25. Schematy terapeutyczne zalecane przez wytyczne GESA 2017

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg.	x	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL, bez koinfekcji HIV	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni

	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (w przypadku GT1a z nawrotem)	
	16 tyg. (+RBV)	Pacjenci z GT1a HCV z brakiem odpowiedzi w trakcie terapii PegIFN/RBV±NS3/4A	
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV+NS3/4A	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni IFN/RBV±NS3/4A
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z nawrotem)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A (z niepowodzeniem w trakcie terapii)	
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT5/6 HCV			
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 26. Schematy terapeutyczne zalecane przez EASL

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	8 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x

	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a uprzednio leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z GT1a uprzednio leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A z przeciwwskazaniami do stosowanie RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV (w przypadku pacjentów z GT1a z RNA HCV ≤800 000 IU/mL, lub z RNA HCV >800 000 IU/mL, ale bez obecności polimorfizmów NS5A dla EBR)	
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV z obecnością polimorfizmów NS5A dla EBR / lub u których nie przeprowadzono testów na NS5A RAS z RNA HCV >800 000 IU/mL	
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni z GT1a/b HCV, pacjenci z GT1b HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV lub z GT1a HCV bez polimorfizmów NS5A	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV lub z obecnością polimorfizmów NS5S	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z GT1a HCV uprzednio leczeni PegIFN/RBV z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF/VEL±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	
	12 tyg. (+RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania RBV	
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV, u których nie stwierdzono obecności polimorfizmów NS5A	x
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN, u których nie wykonano testów na obecność polimorfizmów NS5A lub u których stwierdzono obecność polimorfizmów NS5A	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT4 HCV			
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV	
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z przeciwwskazaniami lub nietolerujący RBV	
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	

GZR/EBR±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV ≤800 000 IU/mL
	16 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV z RNA HCV >800 000 IU/mL
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV
SIM+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV
GT5/6 HCV		
SOF/LDV±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN/RBV nietolerujący lub z przeciwwskazaniami do stosowania RBV

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 27. Schematy terapeutyczne zalecane przez WHO

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
OBV/PTV/r+DSV+RBV (GT1a)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV ¹	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV ¹
OBV/PTV/r+DSV (GT1b)	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF/LDV±RBV	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni, z RNA HCV <6 mln IU/mL	x
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV±NS3/4A

	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV±NS3/4A
SIM+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
GT2 HCV			
SOF+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	16 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
DCV+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	
GT3 HCV			
SOF+RBV	24 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
DCV+SOF±RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	24 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
GT4 HCV			
DCV+SOF±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
OBV/PTV/r+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
SIM+SOF	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV±NS3/4A	x
	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV
GT5/6 HCV			
SOF/LDV±RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PeglFN/RBV	x

	12 tyg. (z RBV)	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
	24 tyg.	x	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
SOF+PegIFN+RBV	12 tyg.		Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV

Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela organizacji pacjentów. Otrzymano 3 opinie, z których 1 nie została opublikowana ze względu na zgłoszony konflikt interesów.

Tabela 28. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Lucjan Kępa Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych
Argumenty „za” technologią wnioskowaną	„W/w lek powinien być stosowany jako terapia II rzutu u chorych po nieskutecznej terapii zawierającej NS5A z wydłużeniem terapii do 16 tygodni oraz u chorych nietolerujących innych terapii. W/w lek powinien być zastosowany szczególnie u chorych zakażonych genotypem 3, z uwagi na możliwość skrócenia terapii do 8 tygodni, możliwość zastosowania terapii bez IFN u chorych z przeciwwskazaniami medycznymi do przyjmowania IFN.”
Argumenty „przeciw” technologii wnioskowanej	„Jako terapia I rzutu, pozostałe opcje terapeutyczne wydają się być wystarczające dla skutecznego leczenia większości chorych, z wyjątkiem tych po niepowodzeniu terapeutycznym lub nietolerancją stosowanej terapii (dotyczy chorych zakażonych genotypem 1).”

Tabela 29. Stanowisko Stowarzyszenia „Prometeusz”

Organizacja pacjenta	Jan Chojnacki Prezes Stowarzyszenia „Prometeusz”
Problemy związane z aktualnym leczeniem	„Długość oczekiwania na leczenie, brak dostępnych najnowszych leków i technologii, szczególnie w przypadku niektórych genotypów HCV (tych rzadszych w Polsce).”
Co mogłoby poprawić sytuację?	„Zwiększenie środków na leki i leczenie hepatitis C. Zwiększenie gamy dostępnych leków i dostosowanie leczenia do standardów światowych (rekomendacje AASLD i EASL). Zmniejszenie kolejek oczekiwania na leczenie, a także kolejek na wizytę u lekarza specjalisty.”
Oczekiwania dotyczące wnioskowanej technologii	„Dostępność do leczenia lekiem najskuteczniejszym. Możliwość leczenia na odpowiednim poziomie wiedzy medycznej, naukowej. Skrócenie czasu oczekiwania na leczenie. Możliwość leczenia genotypów 2,3,4,5,6 HCV, gdzie obecnie brakuje dobrych rozwiązań i często stosowane są nadal przestarzałe terapie np. interferonowe. Możliwość skrócenia czasu terapii do 8 tygodni.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

W Polsce pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C mogą korzystać z terapii refundowanej aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C” (IDC-10, B18.2, załącznik B.2) oraz „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (IDC-10, B18.2, załącznik B.71). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Terapie dostępne w ramach PL leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową

Genotyp wirusa	Dostępny schemat terapeutyczny	Dawkowanie
GT1 HCV	OBV/PTV/r + DSV (±RBV)	Zgodne z ChPL
	SOF/LDV (±RBV)	Zgodne z ChPL
	GZR/EBR (±RBV)	Zgodne z ChPL

GT1b HCV	DCV + ASV ^a	DCV – 60 mg/dobę ASV – 200 mg/dobę
GT4 HCV	OBV/PTV/r + RBV	Zgodne ChPL
	GZR/EBR (±RBV)	Zgodne z ChPL
GT2–6 HCV	SOF + RBV	Zgodnie z ChPL dla SOF
	SOF + PegIFN + RBV	Zgodnie z ChPL dla SOF

a) Terapia trwająca nie dłużej niż 24 tygodnie

W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze obecnie finansowane w programie B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Tabela 31. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	PO
<i>B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”</i>							
Daklatasvirum							
Daklinza, tabl. powł., 60 mg	28 tabl. powł.	5909991184971	45288,72	47553,16	47553,16	0,00	bezpłatny
Dasabuvirum							
Exviera, tabl. powł., 250 mg	56 tabl.	8054083006499	4672,10	4905,71	4905,71	0,00	bezpłatny
Elbasvirum + Grazoprevirum							
Zepatier, tabl. powł., 50+100 mg	28 szt.	5901549325102	45800,81	48090,85	48090,85	0,00	bezpłatny
Ledipasvirum + Sofosbuvirum							
Harvoni, tabl. powł., 90+400 mg	28 szt.	5391507141217	70200,00	73710,00	73710,00	0,00	bezpłatny
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum							
Viekirax, tabl. powł., 12,5+75+50 mg	56 tabl.	8054083006888	53729,17	56415,63	56415,63	0,00	bezpłatny
Sofosbuvirum							
Sovaldi, tabl. powł., 400 mg	28 szt.	5391507140975	62640,00	65772,00	65772,00	0,00	bezpłatny
<i>B. 2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”</i>							
Peginterferonum alfa-2b							
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+2 waciki)	5909991039110	297,00	311,85	311,85	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039318	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039516	594,00	623,70	623,70	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039219	712,80	748,44	748,44	0,00	bezpłatny
PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml	1 zest.	5909991039417	891,00	935,55	935,55	0,00	bezpłatny

Peginterferonum alfa-2a							
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	5902768001013	348,32	365,74	365,74	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	664,99	698,24	698,24	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881260	810	850,5	850,5	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984718	664,99	698,24	698,24	0,00	bezpłatny
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990984817	810	850,5	850,5	0,00	bezpłatny
Interferonum alfa-2a							
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	5909990465118	44,6	46,83	46,83	0,00	bezpłatny
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	0,00	bezpłatny
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	0,00	bezpłatny
Interferonum alfa-2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858118	302,1	317,21	317,21	0,00	bezpłatny
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858217	503,49	528,66	528,66	0,00	bezpłatny
Ribavirinum							
Copegus, tabl. powl., 200 mg	168 tabl. powl.	5909990996223	1728,00	1814,40	1814,40	0,00	bezpłatny
Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	5909990999828	1577,26	1656,12	1656,12	0,00	bezpłatny
Symeprevirum							
Olysio, kaps. twarde, 150 mg	7 kaps.	5909991142360	9838,80	10330,74	10330,74	0,00	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 32. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>LDV/SOF±RBV w dawce 90/400 mg raz na dobę (GT1 HCV), w schematach zgodnych z ChPL;</p> <p>OBV/PTV/r w dobowej dawce 25/150/100 mg (dwie tabletki à 12,5/75/50 mg raz na dobę), w połączeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> o DSV (GT1b HVC), o DSV i RBV (GT1a HCV), o RBV (GT4 HCV); <p>GZR/EBR w dawce 100/50 mg raz na dobę, w schematach zgodnych z ChPL;</p> <p>DCV w dawce 60 mg raz dziennie, w połączeniu z ASV w dawce 100 mg dwa razy dziennie (GT1b HCV);</p> <p>DCV w dawce 60 mg, w połączeniu z SOF w dawce 400 mg (GT3 HCV bez marskości wątroby);</p> <p>SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> o RBV (GT2–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL, o PegIFNα i RBV (GT3–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL. 	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV są terapie oparte na DAA, przy czym w zależności od rodzaju genotypu wirusa poszczególne rekomendacje różnią się co do rodzaju i czasu trwania zalecanych interwencji. Z tego powodu w ramach analizy klinicznej konieczne jest uwzględnienie różnych komparatorów w zależności od genotypu wirusa jakim jest zakażony pacjent.</p> <p>W terapii chorych zakażonych GT1 HCV najczęściej wymienianymi przez wytyczne praktyki klinicznej schematami terapeutycznymi są: SOF/LDV±RBV, SOF+DCV±RBV, GZR/EBR±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV oraz SOF/VEL±RBV. Spośród nich obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego są wyłącznie SOF/LDV±RBV, GZR/EBR±RBV oraz OBV/PTV/r+DSV±RBV. Ponadto zgodnie z zapisami programu lekowego, chorzy zakażeni GT1b HCV mogą otrzymywać również terapię DCV+ASV. Zatem GLE/PIB w aktualnej praktyce klinicznej w populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV będzie zastępował wyłącznie te terapie, które są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych, tj. SOF/LDV±RBV, GZR/EBR±RBV, OBV/PTV/r+DSV±RBV oraz DCV+ASV.</p> <p>U chorych z GT2 HCV zalecanymi przez większość wytycznych schematami terapeutycznymi są: SOF i RBV oraz SOF/VEL±RBV. W niektórych dokumentach wymieniana jest ponadto terapia SOF+DCV±RBV. Jedynie schemat SOF+RBV jest obecnie finansowany w Polsce w ramach programu lekowego, zatem będzie to jedyny komparator w analizie klinicznej w rozważanej subpopulacji pacjentów.</p> <p>W populacji zakażonej GT3 HCV większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie terapii SOF/VEL±RBV, SOF+DCV±RBV lub SOF+PegIFNα+RBV. W części dokumentów wskazywana jest ponadto 24-tygodniowa terapia z zastosowaniem SOF i RBV. Obecnie w Polsce u chorych z GT3 HCV, spośród wymienionych, finansowane są jedynie schematy terapeutyczne SOF+RBV oraz SOF+PegIFN+RBV. Dodatkowo schemat zawierający SOF+DCV w ostatnim czasie uzyskał pozytywną opinię AOTMiT dotyczącą jego finansowania ze środków publicznych w populacji zakażonej GT3 HCV bez marskości wątroby, więc można się spodziewać, iż SOF+DCV zostanie wkrótce uwzględniony w programie lekowym. Zatem w ramach analizy klinicznej komparatorami dla GLE/PIB u chorych zakażonych GT3 HCV będą schematy SOF+RBV, SOF+PegIFNα+RBV oraz SOF+DCV (wyłącznie u pacjentów bez marskości wątroby).</p> <p>W populacji zakażonej GT4 HCV jako terapie z wyboru wytyczne najczęściej wskazują schematy SOF/LDV±RBV, OBV/PTV/r+RBV, GZR/EBR±RBV, SOF/VEL±RBV. Ponadto w niektórych dokumentach, jako opcje preferowane obok w/w, wskazywane są również schematy SOF+DCV, czy SOF+PegIFN+RBV. Obecnie w Polsce u pacjentów z GT4 HCV, spośród wymienionych, finansowane są wyłącznie schematy zawierające OBV/PTV/r+RBV, GZR/EBR±RBV oraz SOF+PegIFN+RBV, które zostaną uwzględnione jako komparator dla GLE/PIB w analizach HTA, gdyż odpowiadają praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto w tej subpopulacji chorych do refundowanych schematów terapeutycznych w Polsce należy również schemat SOF w połączeniu z RBV, dlatego również on zostanie uwzględniony w ramach analizy klinicznej.</p> <p>Pacjenci zakażeni GT5/6 HCV stanowią niewielką i stosunkowo słabo przebadaną grupę chorych, a większość wytycznych w tej grupie chorych zaleca stosowanie schematów SOF/LDV±RBV oraz SOF/VEL±RBV, które nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w tym wskazaniu. Ponadto w części dokumentów jako terapia alternatywna wskazywany jest schemat trójlekowy SOF+PegIFNα+RBV, a w rekomendacji polskich ekspertów również SOF+RBV (u chorych z przeciwwskazaniami do PegIFN). W Polsce terapie SOF+PegIFNα+RBV oraz SOF+RBV są</p>	<p>Technologie alternatywne wybrane przez wnioskodawcę są zgodne z wytycznymi klinicznymi. Wskazane terapie są także finansowane w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”, do którego wnioskowana interwencja zostanie włączona w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Agencja zwraca jednak uwagę, że w populacji pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV refundowany jest również schemat SOF+PegIFN+RBV</p>

	refundowane ze środków publicznych, przez co zostaną uwzględnione w porównaniu z GLE/PIB w ramach analizy klinicznej. Zestawienie komparatorów dla GLE/PIB w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV z uwzględnieniem czasu trwania poszczególnych terapii zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL przedstawiono poniżej.	
--	--	--

Tabela 33. Komparatory dla GLE/PIB

Genotyp HCV		Wcześniejsze leczeni przeciw HCV	
		Brak	PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV
GT1	1a	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 / 24 tyg.)
	1b	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (8 / 12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (8 / 12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF (12 / 24 tyg.) • LDV/SOF + RBV (12 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • OBV/PTV/r + DSV (12 tyg.) • DCV + ASV (do 24 tyg.)
GT2		SOF + RBV (12–24 tyg.)	SOF + RBV (12–24 tyg.)
GT3		<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • DCV + SOF^b (12 tyg.)
GT4		<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) • GZR/EBR (12 tyg.) • GZR/EBR + RBV (16 tyg.)^a • OBV/PTV/r + RBV (12 tyg.)
GT5/6		<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (24 tyg.) • SOF + PegIFNα + RBV (12–24 tyg.)

a) U pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności EBR.

b) Wyłącznie w populacji pacjentów bez marskości wątroby.

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 34. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV	Badania, w których populację stanowili: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci z ostrym WZW C, o pacjenci z czynnym uzależnieniem od alkoholu lub środków odurzających 	Zapisy programu lekowego umożliwiają również włączenie pacjentów po niskiej skuteczności wcześniejszych schematów opartych na DAA. W ChPL Maviret podkreślono, że produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnych leczeniach pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.
Interwencja	GLE/PIB w dawce 300/120 mg (3 tabletki à 100/40 mg) raz na dobę, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)	-	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • LDV/SOF\pmRBV w dawce 90/400 mg raz na dobę (GT1 HCV), w schematach zgodnych z ChPL; • OBV/PTV/r w dobowej dawce 25/150/100 mg (dwie tabletki à 12,5/75/50 mg raz na dobę), w połączeniu z: <ul style="list-style-type: none"> o DSV (GT1b HCV), o DSV i RBV (GT1a HCV), o RBV (GT4 HCV); • GZR/EBR w dawce 100/50 mg raz na dobę, w schematach zgodnych z ChPL; • DCV w dawce 60 mg raz dziennie, w połączeniu z ASV w dawce 100 mg dwa razy dziennie (GT1b HCV); • DCV w dawce 60 mg, w połączeniu z SOF w dawce 400 mg (GT3 HCV bez marskości wątroby); • SOF w dawce 400 mg doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> o RBV (GT2–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL, o PegIFNα i RBV (GT3–6 HCV) w schematach zgodnych z ChPL. 	Badania dotyczące technologii referencyjnych rekrutujące wyłącznie chorych z dziedzicznymi chorobami krwi (z uwagi na brak badań dla ocenianej interwencji przeprowadzonych w analogicznych populacjach),	W populacji pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV refundowany jest również schemat SOF+PegIFN+RBV
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna GLE/PIB: <ul style="list-style-type: none"> o odpowiedź wirusologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12, SVR24), ▪ odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT), ▪ niepowodzenie terapii w trakcie leczenia, ▪ nawrót choroby; o jakość życia, o przeżycie całkowite. 	-	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo GLE/PIB: <ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane ogółem (AE), ○ ciężkie działania niepożądane ogółem (SAE), ○ działania niepożądane w stopniu 3. i 4. ogółem, ○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, ○ działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia, ○ ocena wybranych parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie hemoglobiny <10 g/dl, ▪ podwyższone stężenie bilirubiny. 		Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • prospektywne, eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo, • badania obserwacyjne oceniające efektywność GLE/PIB w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dowody oceniające efektywność komparatorów w rzeczywistej praktyce klinicznej włączane będą jedynie w przypadku odnalezienia badań obserwacyjnych dla GLE/PIB. 	Badania dotyczące technologii referencyjnych opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi, • badania przeprowadzone w populacji liczącej >5 osób, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (dotyczy wyłącznie badań dla komparatorów). 	-	Brak uwag.

GLE – glekaprewir, PIB – pibrentaswir, LDV – ledipaswir, SOF – sofosbuwir, RBV – rybawirylna, PTV – parytaprewir, r – rytonawir, OBV – ombitaswir, DSV – dazabuwir, GZR – grazoprewir, EBR – elbaswir, DCV – daklataswir, ASV – asunaprewir, PegIFN – pegylowany interferon

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),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),

Jako datę wyszukiwania podano 17 sierpnia 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących problemu zdrowotnego i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.12.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badania, które zostały wykluczone z przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jednakże w opinii Agencji niosą one dodatkowe informacje dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji. Wyniki dodatkowych badań przedstawiono w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł.*

Ponadto w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje pełnotekstowe (Chayama 2017 oraz Gane 2017) do badań CERTAIN-1 oraz EXPEDITION-4. Publikacje zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 9 badań klinicznych (opisanych w 27 publikacjach) oceniających efektywność kliniczną GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, EXPEDITION-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2). Dwie z prac zostały przeprowadzone w szczególnych populacjach pacjentów, tj. u chorych z zaawansowaną chorobą nerek (EXPEDITION-4) oraz po przeszczepieniu wątroby lub nerki (MAGELLAN-2).

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB względem aktywnego komparatora możliwe było jedynie dla schematu GLE/PIB 8 tyg., dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem SOF + RBV stosowanym przez 12 tyg. (CERTAIN-2). Badanie obejmowało wyłącznie populację pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby. Względna ocenę efektywności klinicznej w pozostałych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie bez dostosowania (tabelaryczne zestawienie wyników), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR12 w zależności od rodzaju zastosowanej terapii oraz genotypu wirusa.

Wszystkie odnalezione prace oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C to wielośrodkowe badania otwartej próby. Większość prac stanowiły próby kliniczne III fazy, jedynie badania SURVEYOR-1 i -2 zostały zaprojektowane jako badania II fazy, w których ocenie podlegały różne schematy terapeutyczne zawierające GLE/PIB, m.in. różniące się wysokością dawki GLE/PIB. Populację docelową badań stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym przewlekłym WZW C, z HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL, zarówno uprzednio nieleczeni przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu terapii zawierającej PegIFN/IFN \pm RBV, SOF + RBV \pm PegIFN. Do badań nie włączano pacjentów z jednoczesną infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz zakażonych HCV o mieszanych genotypach. We wszystkich badaniach pierwszym punktem końcowym był odsetek osób uzyskujących SVR12, zdefiniowaną jako brak wykrywalnej wirerii po 12 tygodniach od zakończenia terapii, przy czym w badaniach III fazy próg detekcji HCV RNA wynosił < 15 IU/ml, zaś w badaniach II fazy < 25 IU/ml. Do pozostałych punktów końcowych przedstawionych w publikacjach należały: niepowodzenie w trakcie terapii, nawrót choroby, profil bezpieczeństwa.

Tabela 35. Zestawienie badań włączonych do analizy wraz z charakterystyka pacjentów

Badanie / faza	Schemat leczenia ^a	N	Rozkład genotypów [% pts]	Przebyta terapia HCV [% pts]	Marskość [% pts]	Metodyka
Badania włączone do analizy efektywności klinicznej w populacji ogólnej						
CERTAIN-1	GLE/PIB 8 tyg.	129	GT1a: 3 GT1b: 97	27	0	RCT/nRCT
	GLE/PIB 12 tyg.	38	GT1a: 0 GT1b: 100	32	100	
	GLE/PIB 12 tyg.	18	GT2: 100	39	100	
CERTAIN-2	GLE/PIB 8 tyg.	90	GT2: 100	17	0	RCT
	SR12	46	GT2: 100	17	0	
ENDURANCE-1	GLE/PIB 8 tyg.	351	GT1a: 43 GT1b: 57	38	0	RCT
EXPEDITION-1	GLE/PIB 12 tyg.	146	GT1a: 33 GT1b: 27 GT2: 23 GT4: 11 GT5: 1 GT6: 5	25	100	nRCT
EXPEDITION-2	GLE/PIB 8 tyg.	137	GT1a: 48 GT1b: 13 GT2: 9 GT3: 16 GT4: 12 GT6: 2	19	0	nRCT

	GLE/PIB 12 tyg.	16	GT1a: 31 GT1b: 31 GT2: 6 GT3: 25 GT4: 6	13	100	
SURVEYOR-1	GLE/PIB 8 tyg.	34	GT1a: 71 GT1b: 29	15	0	nRCT
SURVEYOR-2	GLE/PIB 8 tyg.	54	GT2: 100	13	0	RCT/nRCT
	GLE/PIB 8 tyg.	29	GT3: 100	0	0	
	GLE/PIB 12 tyg./16 tyg	28	GT3: 100	14	100	
	GLE/PIB 16 tyg.	22	GT3: 100	100	0	
	GLE/PIB 12 tyg.	40	GT3: 100	0	100	
	GLE/PIB 16 tyg.	47	GT3: 100	100	100	
	GLE/PIB 8 tyg.	203	GT2:71 GT4: 23 GT5: 1 GT6: 5	13	0	
Badania przeprowadzone w szczególnych populacjach pacjentów						
EXPEDITION-4 (CKD)	GLE/PIB 12 tyg.	104	GT1: 52 GT2: 16 GT3: 11 GT4: 19 GT5: 1 GT6: 1	42	19	nRCT
MAGELLAN-2 (LT/KT)	GLE/PIB 12 tyg.	100	GT1: 57 GT2: 13 GT3: 24 GT4: 4 GT6: 2	34	0	nRCT

c) Uwzględniono wyłącznie ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

CERTAIN-1 stanowiło częściowo randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB, u pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV. Badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej, składało się z 2 części. Część I stanowiło badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 2D12 u pacjentów zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby. W badaniu tym pacjenci bez polimorfizmu NS5A Y93H byli w sposób losowy, w stosunku 2:1, przydzieleni do grupy GLE/PIB lub OBV/PTV/r, z kolei chorzy z polimorfizmem byli w sposób arbitralny przydzieleni do grupy GLE/PIB. Stosowany w badaniu schemat OBV/PTV/r nie był zgodny z ChPL z uwagi na brak DSV, przez co wyniki porównania nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji ani sposobu ukrycia kodu alokacji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia GLE/PIB jest nie gorsza niż OBV/PTV/r w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Część II stanowiło badanie nRCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GLE/PIB w różnych grupach pacjentów zakażonych GT1–6 HCV (obecnie dostępne są wyniki 2 ramion, w których uwzględniono pacjentów zakażonych GT1 i 2 HCV z wyrównaną marskością wątroby). W badaniu uczestniczyło łącznie 237 pacjentów, przy czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki 3 ramion spełniających kryteria włączenia, w których uwzględniono 185 pacjentów:

- GLE/PIB 8 tyg. – GT1 HCV; populacja bez marskości (N = 129);
- GLE/PIB 12 tyg. – GT1 HCV; populacja z wyrównaną marskością wątroby (N = 38);
- GLE/PIB 12 tyg. – GT2 HCV; populacja z wyrównaną marskością wątroby (N = 18).

W badaniu uczestniczyli zarówno pacjenci uprzednio leczeni schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN ± RBV jak i uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo. Wcześniejsze stosowanie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) stanowiło kryterium wykluczenia. Odsetek osób po niepowodzeniu uprzedniej terapii w ramionach uwzględnionych w analizie wynosił 29%.

CERTAIN-2 stanowiło randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT2 HCV, bez marskości wątroby. Badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji, ani sposobu ukrycia kodu alokacji. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że terapia GLE/PIB jest nie gorsza niż SOF+RBV w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania SVR12. Dawkowanie GLE/PIB było zgodne z zarejestrowanym, tj. 300/120 mg QD, podobnie dawka SOF (400 mg QD), z kolei RBV była stosowana w dawce niższej niż zalecana w ChPL, tj. 600–1000 mg na dobę. W badaniu uczestniczyli zarówno pacjenci uprzednio leczeni schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN/IFN ± RBV, jak i uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo. Odsetek osób po niepowodzeniu uprzedniej terapii w ramionach uwzględnionych w analizie wynosił 17%.

ENDURANCE-1 to randomizowane, badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego u pacjentów bez marskości wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV (monoinfekcja) lub z koinfekcją HCV / HIV. W publikacji nie podano informacji na temat sposobu randomizacji ani sposobu ukrycia kodu alokacji. W badaniu przeprowadzono w sposób sekwencyjny 3 analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (SVR12):

- analizę ukierunkowaną na wykazanie przewagi (*superiority*) terapii 12-tygodniowej GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91% w populacji mITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV oraz uprzednio leczonych schematami zawierającymi SOF;
- analizę *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego, w której nie uwzględniano pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF z przedwczesnym zaprzestaniem terapii lub niepowodzeniem wirusologicznym przed 8. tyg. oraz brakującymi danymi do oceny SVR12 (populacja ITT-PS-PP);
- analizę *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji mITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF (populacja ITT-PS).

Ponadto w pracy, w ramach drugorzędowej analizy skuteczności, przedstawiono wyniki w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło wyłącznie ramię, w którym stosowano schemat GLE/PIB 8 tyg. (zarejestrowany w populacji bez marskości wątroby), który otrzymywało 351 pacjentów, spośród których 38% było uprzednio leczonych przeciw HCV (tylko 1 pacjent stosował wcześniej schemat oparty na SOF), a 4% było jednocześnie zakażonych HCV i HIV.

EXPEDITION-1 stanowi jednoramienne badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1, 2, 4–6 HCV z wyrównaną marskością wątroby. W badaniu uczestniczyło 146 pacjentów, z których 60% było zakażonych GT1, 23% GT2, 11% GT4, 1% GT5, a 5% GT6 HCV. Uprzednią terapię przeciw HCV stosowało 25% pacjentów – 17% schematami opartymi na PegIFN/IFN ± RBV, a 8% na SOF + RBV ± PegIFN.

EXPEDITION-2 stanowiło nierandomizowane, dwuramienne badanie fazy III zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV z jednoczesną infekcją HIV, z wyrównaną marskością wątroby (terapia 12-tygodniowa) lub bez marskości (terapia 8-tygodniowa). W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN ± RBV lub SOF + RBV ± PegIFN, przy czym pacjenci zakażeni GT3 HCV nie mogli być uprzednio leczeni przeciwwirusowo. W badaniu uczestniczyło 153 pacjentów (61% GT1, 8% GT2, 17% GT3, 11% GT4, 2% GT6 HCV), przy czym schemat 8-tygodniowy otrzymywało 137, a 12-tygodniowy 16 chorych. Uprzednią terapię przeciw HCV stosowało 18% pacjentów – 16% schematami opartymi na PegIFN/IFN ± RBV, a 2% na SOF + RBV ± PegIFN.

SURVEYOR-1 stanowi wieloramienne, nierandomizowane badanie fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki różnych schematów terapeutycznych zawierających GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, z GT1, 4–6 HCV. Badanie składało się z dwóch części. W części I oceniano 12-tygodniowe schematy GLE/PIB w różnych dawkach (inne niż zarejestrowane) u pacjentów z GT1 HCV bez marskości wątroby, w części II oceniano schematy 8- i 12-tygodniowe GLE/PIB w różnych dawkach u pacjentów z GT1, 4–6 HCV z lub bez marskości wątroby.

Część I:

- GLE/PIB 200/120 mg 12 tyg. (GT1 HCV; NC)
- GLE/PIB 200/40 mg 12 tyg. (GT1 HCV; NC)

Część II:

- GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT1 HCV; NC)
- GLE/PIB 200/120 mg 12 tyg. (GT1 HCV; CC)

- GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT4–6 HCV; NC)

Zarejestrowany schemat leczenia stosowano wyłącznie w jednym ramieniu, w którym 8-tygodniową terapię GLE/PIB stosowało 34 pacjentów zakażonych GT1 HCV bez marskości wątroby. Spośród nich 15% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi IFN (wcześniejsza terapia DAA stanowiła kryterium wykluczenia). W pracy nie testowano żadnej hipotezy badawczej.

SURVEYOR-2 to wieloramienne, częściowo randomizowane badanie fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii złożonej z GLE/PIB (\pm RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV. Badanie składało się z 4 części, uwzględniających łącznie 14 ramion różniących się dawkami GLE/PIB, czasem trwania terapii oraz dodatkowym skojarzeniem terapii z RBV. Zarejestrowane schematy stosowano w 7 ramionach, w których:

- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 54 pacjentów z GT2 HCV bez marskości wątroby, z których 13% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi IFN,
- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 29 pacjentów z GT3 HCV, bez marskości wątroby, nieleczonych uprzednio przeciwwirusowo,
- GLE/PIB przez 12 lub 16 tyg. stosowano u 28 pacjentów z GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z których 4 było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem opartym na IFN (u tych pacjentów terapię wydłużono do 16 tyg., pozostali stosowali terapię przez 12 tygodni),
- GLE/PIB przez 16 tyg. stosowano u 22 pacjentów z GT3 HCV, bez marskości wątroby, z których 59% było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem PegIFN/IFN \pm RBV, a pozostałych 41% schematem SOF + RBV \pm PegIFN,
- GLE/PIB przez 12 tyg. stosowano u 40 pacjentów z GT3 HCV z wyrównaną marskością wątroby, nieleczonych uprzednio przeciw HCV,
- GLE/PIB przez 16 tyg. stosowano u 47 pacjentów z GT3 HCV, z wyrównaną marskością wątroby, z których 47% było uprzednio leczonych przeciw HCV schematem PegIFN/IFN \pm RBV, a pozostałych 53% schematem SOF + RBV \pm PegIFN,
- GLE/PIB przez 8 tyg. stosowano u 203 pacjentów z GT2, 4–6 HCV, bez marskości wątroby, z których 13% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi PegIFN/IFN \pm RBV, a 3% schematem SOF + RBV \pm PegIFN.

W badaniu, w wybranych ramionach części 1., 2. i 3., przeprowadzono losowy przydział do grup. Randomizację do ramion w cz. 1. (nieuwzględnionych w analizie) i 2. (GLE/PIB 12 tyg. vs GLE/PIB+RBV 12 tyg.) przeprowadzono z zastosowaniem kodu generowanego komputerowo ze stratyfikacją ze względu na historię uprzedniego leczenia przeciw HCV, ukrycie kodu alokacji było zachowane z uwagi na zastosowanie systemu interaktywnego. Z kolei część 3. badania została opublikowana wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, w którym nie podano informacji na temat metody randomizacji, jak również sposobu ukrycia kodu alokacji. W badaniu nie testowano żadnej hipotezy badawczej (dane dla części 1. i 2.).

EXPEDITION-4 to jednoramienne badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT1–6 HCV, z jednoczesną przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 4. (eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²) lub 5. (dializoterapia lub eGFR <15 mL/min/1,73 m²). W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN \pm RBV lub SOF + RBV \pm PegIFN. Łącznie schemat GLE/PIB stosowało 104 pacjentów (52% z GT1, 16% GT2, 11% GT3, 19% GT4 i 2% GT5/6 HCV), z których 40% było uprzednio leczonych schematami zawierającymi PegIFN/IFN \pm RBV, a 2% opartymi na SOF, 19% chorych miało wyrównaną marskość wątroby. Większość uczestników badania (88%) miało schyłkową chorobę nerek (stadium 5), a 82% było dializowanych.

MAGELLAN-2 to jednoramienne badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1–6 HCV bez marskości wątroby. W badaniu mogli uczestniczyć zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciw HCV, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na PegIFN/IFN \pm RBV lub SOF + RBV \pm PegIFN, przy czym pacjenci zakażeni GT3 HCV nie mogli być uprzednio leczeni przeciwwirusowo. Badanie było ukierunkowane na wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 94%. W badaniu uczestniczyło 100 pacjentów (57% z GT1, 13% GT2, 24% GT3, 4% GT4, 2% GT6 HCV), z których 80% było po przeszczepieniu wątroby, pozostałych 20% po przeszczepieniu nerki. Uprzednią terapię z zastosowaniem schematów opartych na IFN stosowało 32%, a SOF 1% chorych.

Komentarz AOTMiT

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, wnioskodawca w analizie klinicznej przeprowadził w tym zakresie wnioskowanie pośrednie polegające na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego. Na potrzeby porównania pośredniego włączono 69 badań eksperymentalnych (opisanych w 199 publikacjach) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnych. Agencja odstąpiła od prezentacji charakterystyki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych. Pełny opis badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w aneksie do analizy klinicznej wnioskodawcy „A.2.2. Charakterystyki badań dla technologii alternatywnych”. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale „4.2.1.2. Wyniki porównania GLE/PIB względem aktualnie dostępnych terapii.”

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 36. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																								
<p>ENDURANCE-1 (Zeuzem 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: dwuramiennie</p> <p>Randomizacja: TAK</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: superiority, non-inferiority *</p> <p>Interwencja: GLE/PIB przez 8 lub 12 tygodni. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD).</p> <p>Komparator: porównanie 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego</p> <p>Okres leczenia: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat; • Przewlekłe WZW C (GT1 HCV); • HCV RNA >1000 IU/mL; • Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii (terapia IFN, PegIFN\pmRBV, SOF+RBV\pmPegIFN); • Brak marskości wątroby ustalony na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> ○ biopsji wątroby, ○ elastografii dynamicznej: FibroScan $\leq 12,5$ kPa, lub ○ markerów surowicy: FibroTest $\leq 0,48$ lub wskaźnik APRI <1, • Monoinfekcja HCV lub koinfekcja HCV/HIV: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażenie wirusem HIV stwierdzone na podstawie jednego z wyników: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla pacjentów nieleczonych terapią antyretrowirusową (ART): RNA HIV-1 <1000 kopii/mL i CD4+ ≥ 500 komórek/mm³, ▪ dla pacjentów leczonych stabilną ART: niewykrywalny RNA HIV-1 i CD4+ ≥ 200 komórek/mm³ (dozwolona terapia ART: raltegrawir, dolutegrawir, ryłpiwiryna, tenofowir, emtrycytabina, lamiwudyna, zydowudyna). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie przy użyciu leków z grupy DAA innych niż SOF; • Koinfekcja HBV potwierdzona obecnością antygenu HBsAg. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1" data-bbox="831 935 1742 1374"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 8 tyg.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów</td> <td>351</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>PegIFN/IFN \pmRBV</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>SOF +RBV \pm PegIFN</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>53 (19–84)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>1a</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b</td> <td>CC</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji		GLE/PIB 8 tyg.	Liczba pacjentów		351	Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN \pm RBV	37	SOF +RBV \pm PegIFN	1	Wiek w latach, mediana (zakres)		53 (19–84)	Odsetek pacjentów z genotypem	1a	43	1b	57	Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	29	inne	71	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 w podgrupie pacjentów z koinfekcją HIV lub po wcześniejszym leczeniu SOF, • niepowodzenie w trakcie terapii, • nawrót choroby, • AE, • nieprawidłowości wyników laboratoryjnych, • obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS3 i NS5A
Cecha populacji		GLE/PIB 8 tyg.																									
Liczba pacjentów		351																									
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN \pm RBV	37																									
	SOF +RBV \pm PegIFN	1																									
Wiek w latach, mediana (zakres)		53 (19–84)																									
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	43																									
	1b	57																									
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	29																									
	inne	71																									

		<table border="1"> <tr> <td colspan="2">HCV RNA mediana (zakres), [log₁₀ IU/ml]</td> <td>6,11 (1,18–7,64)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</td> <td>F0–F1</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Koinfekcja HIV [% pacjentów]</td> <td>4</td> </tr> </table>	HCV RNA mediana (zakres), [log₁₀ IU/ml]		6,11 (1,18–7,64)	Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	85	F2	6	F3	9	Koinfekcja HIV [% pacjentów]		4																		
HCV RNA mediana (zakres), [log₁₀ IU/ml]		6,11 (1,18–7,64)																															
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	85																															
	F2	6																															
	F3	9																															
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		4																															
<p>EXPEDITION-1 (Forns 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: jednoramienne</p> <p>Randomizacja: NIE</p> <p>Zaślepienie: NIE</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: bd</p> <p>Interwencja: GLE/PIB przez 12 tygodni. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD).</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Okres leczenia: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥18 lat; • Przewlekłe WZW C z genotypem HCV 1, 2, 4, 5 lub 6; • HCV RNA ≥ 1000 UI/mL; • Wyrównana marskość wątroby; • Brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze niepowodzenie terapii schematem IFN/PegIFN ± RBV, lub SOF + RBV ± PegIFN; • Wyniki badań laboratoryjnych w normie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV lub HIV; • Infekcja >1 genotypem HCV. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 12 tygodni.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>PegIFN/IFN ±RBV</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>SOF +RBV ± PegIFN</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>60 (26–88)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>1a</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td colspan="2">HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)</td> <td>6,1 (3,1–7,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni.	Liczba pacjentów		146	Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN ±RBV	17	SOF +RBV ± PegIFN	8	Wiek w latach, mediana (zakres)		60 (26–88)	Odsetek pacjentów z genotypem	1a	33	1b	27	2	23	4	11	5	1	6	5	HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		6,1 (3,1–7,4)	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie w trakcie terapii, • nawrót choroby, • bezpieczeństwo, • obecność mutacji w miejscach kodujących białka NS3 i NS5A
Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni.																															
Liczba pacjentów		146																															
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN ±RBV	17																															
	SOF +RBV ± PegIFN	8																															
Wiek w latach, mediana (zakres)		60 (26–88)																															
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	33																															
	1b	27																															
	2	23																															
	4	11																															
	5	1																															
	6	5																															
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		6,1 (3,1–7,4)																															

		Marskość wątroby [%]	100																													
		Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0																													
<p>EXPEDITION-2 (Rockstroh 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: dwuramienne</p> <p>Randomizacja: NIE</p> <p>Zaślepienie: NIE</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: <i>Non-inferiority</i>.</p> <p>Interwencja: 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)</p> <p>Komparator: porównanie 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego</p> <p>Okres leczenia: GLE/PIB przez 8 (u pacjentów bez marskości wątroby) lub przez 12 tygodni (u pacjentów z marskością wątroby)</p> <p>Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat; • BMI: ≥ 18 kg/m²; • Przewlekłe WZW C z HCV GT1, 2, 3, 4, 5, lub 6; • HCV RNA ≥ 1000 UI/mL; • Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał HIV-1; • Pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniejsze niepowodzenie terapii IFN, PegIFN \pm RBV lub SOF + RBV \pm PegIFN (pacjenci z HCV GT3 wyłącznie wcześniej nieleczeni); • Pacjenci wcześniej nieleczeni ART – liczba limfocytów CD4+ ≥ 500/mm³ lub $\geq 29\%$; • Pacjenci leczeni stabilnymi dawkami ART w ciągu ostatnich 8 tygodni – wartość CD4+ ≥ 200/mm³ lub $\geq 14\%$ i niewykrywalne HIV-1 RNA. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV (pozytywny wynik testu HBsAg); • Więcej niż 1 genotyp HCV; • Wcześniejsze leczenie u pacjentów z HCV GT3; • Niemieszczące się w normie wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST $> 10 \times$ ULN, albumina $< 3,0$ g/dL, CrCl < 50 mL/min, płytki krwi < 60000 komórek/mm³ (pacjenci z marskością wątroby) lub < 90000 komórek/mm³ (pacjenci bez marskości). <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 8 tyg.; NC</th> <th>GLE/PIB 12 tyg.; CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>137</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>ogółem</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>PegIFN/IFN \pm RBV</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>SOF +RBV \pm PegIFN</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>45 (23–74)</td> <td>50 (35–62)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>1a</td> <td>48</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>13</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>16</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	Liczba pacjentów	137	16	Wcześniejsze leczenie [%]	ogółem	13	PegIFN/IFN \pm RBV	13	SOF +RBV \pm PegIFN	0	Wiek w latach, mediana (zakres)	45 (23–74)	50 (35–62)	Odsetek pacjentów z genotypem	1a	48	31	1b	13	31	2	9	6	3	16	25	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie w trakcie terapii, • nawrót choroby, • AE, • nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych
	Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC																													
Liczba pacjentów	137	16																														
Wcześniejsze leczenie [%]	ogółem	13																														
	PegIFN/IFN \pm RBV	13																														
	SOF +RBV \pm PegIFN	0																														
Wiek w latach, mediana (zakres)	45 (23–74)	50 (35–62)																														
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	48	31																													
	1b	13	31																													
	2	9	6																													
	3	16	25																													

		4	12	6								
		5	0	0								
		6	2	0								
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		6,2 (4,0–7,4)		6,1 (4,4–7,0)								
Stopień zwióknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	88		0								
	F2	1		0								
	F3	11		0								
	F4	0		100								
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		100		100								
EXPEDITION-4 (Gane 2016) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Liczba ramion: jednoramienne Randomizacja: NIE Faza badania: faza III Zaślepienie: nd. Typ hipotezy: bd. Interwencja: GLE/PIB przez 12 tygodni. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD) Komparator: nd. Okres leczenia: 12 tyg. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: 24 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥18 lat; • Przewlekłe WZW C (GT1–6 HCV); • HCV RNA >1000 IU/mL; • eGFR < 30 mL/min/1,73 m² według wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study); <ul style="list-style-type: none"> ○ Stadium 4 CKD: eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²; ○ Stadium 5 CKD: konieczność dializowania lub eGFR <15 mL/min/1,73 m²; • Pacjenci z wyrównaną marskością lub bez marskości wątroby; • Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni SOF + RBV ± PegIFN, IFN ± RBV lub PegIFN ± RBV. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV lub HIV; • Infekcja więcej niż 1 genotypem HCV; • Ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Wyniki testów laboratoryjnych odbiegające od normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT >10 x ULN; ○ Albumina <2,8 g/dL; ○ Hemoglobina <10 g/dL; ○ Płytki krwi <40 x 10⁹/mm³. Charakterystyka populacji: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 12 tygodni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>PegIFN/IFN ±RBV</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni	Liczba pacjentów		104	Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN ±RBV	40	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • AE, • nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych
	Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni									
Liczba pacjentów		104										
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN/IFN ±RBV	40										

			SOF +RBV ± PegIFN	2	
		Wiek w latach, mediana (zakres)		57 (28–83)	
		Odsetek pacjentów z genotypem	1a	22	
			1b	28	
			Inne 1	2	
			2	16	
			3	11	
			4	19	
			5	1	
			6	1	
		Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b	CC	23	
			CT i TT	77	
		HCV RNA [\log_{10} IU/ml], mediana (zakres)		5,9 (3,4–7,5)	
		Marskość wątroby [% pacjentów]		19	
		Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0	
MAGELLAN-2 (Reau 2014) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: jednoramienne</p> <p>Randomizacja: NIE</p> <p>Zaślepienie: nd.</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i></p> <p>Interwencja: GLE/PIB przez 12 tygodni. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)</p> <p>Komparator: nd.</p> <p>Okres leczenia: 12 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat; • Przewlekłe WZW C (GT1–6 HCV); • HCV RNA >1000 IU/mL; • Brak marskości wątroby; • BMI ≥ 18 kg/m²; • Pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii IFN \pmRBV, PegIFN \pm RBV, SOF + RBV \pm PegIFN; • (a) Pacjenci z GT3 HCV wyłącznie bez wcześniejszego leczenia; • Przeszczep jednej nerki lub wątroby ≥ 3 miesiące przed badaniem; • Stabilna terapia immunosupresyjna zawierająca takrolimus, sirolimus, ewerolimus, mykofenolan mofetylu, azatioprynę, cyklosporynę, oraz/lub kwas mykofenolowy; • Dopuszczalne dawki codzienne prednisonu / prednisolonu ≤ 10 mg, cyklosporyny ≤ 100 mg. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV lub HIV; • ALT lub AST $>10 \times$ ULN; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie w trakcie leczenia, • nawrót choroby, • bezpieczeństwo, • występowanie polimorfizmów/substytucji w NS3 i NS5A 		

	Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • A bumina <3,5 g/dL; • Płytki krwi <70 000/mm³; • CrCl <30 mL/min; • Ostra niewydolność nerek w okresie 3 miesięcy przed badaniem; • Powtórna lub podwójna transplantacja; • Steroidooporne odrzucenie przeszczepu w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; • Przebyta terapia lekami z grupy DAA, z wyjątkiem SOF 																																															
		Charakterystyka populacji:																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 12 tygodni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>ogółem</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>PegIFN/IFN ±RBV</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>SOF +RBV ± PegIFN</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>leczenie przed transplantacją</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>leczenie po transplantacji</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>60 (39–78)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>1</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)</td> <td>6,5 (4,0–7,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</td> <td>F0–F1</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Koinfekcja HIV [% pacjentów]</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni	Liczba pacjentów		100	Wcześniejsze leczenie [%]	ogółem	34	PegIFN/IFN ±RBV	32	SOF +RBV ± PegIFN	1	leczenie przed transplantacją	24	leczenie po transplantacji	10	Wiek w latach, mediana (zakres)		60 (39–78)	Odsetek pacjentów z genotypem	1	57	2	13	3	24	4	4	5	0	6	2	HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		6,5 (4,0–7,6)	Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	80	F2	6	F3	14	Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
		Cecha populacji		GLE/PIB 12 tygodni																																													
		Liczba pacjentów		100																																													
		Wcześniejsze leczenie [%]	ogółem	34																																													
			PegIFN/IFN ±RBV	32																																													
			SOF +RBV ± PegIFN	1																																													
			leczenie przed transplantacją	24																																													
			leczenie po transplantacji	10																																													
		Wiek w latach, mediana (zakres)		60 (39–78)																																													
		Odsetek pacjentów z genotypem	1	57																																													
			2	13																																													
3	24																																																
4	4																																																
5	0																																																
6	2																																																
HCV RNA [log₁₀ IU/ml], mediana (zakres)		6,5 (4,0–7,6)																																															
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	80																																															
	F2	6																																															
	F3	14																																															
Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0																																															

<p>CERTAIN-1 (Chayama 2017)</p> <p>Źródło finansowania: AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: dwuramienne**</p> <p>Randomizacja: część I: TAK; część II: NIE</p> <p>Zaślepienie: NIE</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i></p> <p>Interwencja: 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)^a</p> <p>Komparator: OBV/PTV/r (porównanie nieuwzględnione w analizie ze względu na brak DSV w schemacie leczenia)</p> <p>Okres leczenia: 8 lub 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat; • Przewlekłe WZW C z zakażeniem GT1 lub 2 HCV; • HCV RNA >1000 IU/mL; • Brak wcześniejszego leczenia przeciw HCV lub uprzednia terapia schematem IFN \pm RBV; • Brak marskości wątroby stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR lub innej równorzędnej ≤ 3 pkt, w skali Ishaka ≤ 4 pkt), wskaźników: FibroScan $<12,5$ kPa, FibroTest $\leq 0,72$, APRI ≤ 2, CDS (z) <0 (część I); • Wyrównana marskość wątroby stwierdzona w oparciu o biopsję (w skali METAVIR lub innej równorzędnej >3 pkt, w skali Ishaka >4 pkt), wskaźników: FibroScan $\geq 14,6$ kPa; FibroTest $\geq 0,73$ i APRI >2; CDS (z) >0 (część II). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV lub HIV; • Klasa B lub C w skali Childa-Pugha, przebyta lub trwająca niewyrównana marskość wątroby; • Inne, poza WZW C, choroby wątroby; • Wyniki badań laboratoryjnych przekraczające ustalone normy: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla pacjentów bez marskości: eGFR <30 mL/min/1,73 m², albumina $<LLN$ g/dL, INR $\geq 1,2$, hemoglobina <10 g/dL, płytki krwi <90000 /mm³; ○ dla pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: eGFR <30 mL/min/1,73 m², albumina $<2,8$ g/dL, INR $\geq 1,8$, hemoglobina <10 g/dL, płytki krwi <50000 /mm³. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1" data-bbox="831 775 1742 1407"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 8 tyg.; NC</th> <th>GLE/PIB 12 tyg.; CC</th> <th>GLE/PIB 12 tyg.; CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów</td> <td>129</td> <td>38</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>PegIFN\pmRBV</td> <td>27</td> <td>32</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>SO\pmRBV\pmPegIFN</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>64 (21–86)</td> <td>73 (48–85)</td> <td>70 (49–85)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>1a</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>97</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC</td> <td>39</td> <td>18</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td colspan="2">HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)</td> <td>6,1 (0,8)</td> <td>6,0 (0,8)</td> <td>5,3 (1,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji		GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	Liczba pacjentów		129	38	18	Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN \pm RBV	27	32	39	SO \pm RBV \pm PegIFN	0	0	0	Wiek w latach, mediana (zakres)		64 (21–86)	73 (48–85)	70 (49–85)	Odsetek pacjentów z genotypem	1a	3	0	0	1b	97	100	0	2a	0	0	56	2b	0	0	44	Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC		39	18	17	HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,1 (0,8)	6,0 (0,8)	5,3 (1,0)	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 (dla porównania GLE/PIB 8 tyg. vs OBV/PTV/r) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 (w pozostałych ramionach), • niepowodzenia w trakcie terapii, • nawrót choroby, • AE, • nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych
Cecha populacji		GLE/PIB 8 tyg.; NC	GLE/PIB 12 tyg.; CC	GLE/PIB 12 tyg.; CC																																																		
Liczba pacjentów		129	38	18																																																		
Wcześniejsze leczenie [%]	PegIFN \pm RBV	27	32	39																																																		
	SO \pm RBV \pm PegIFN	0	0	0																																																		
Wiek w latach, mediana (zakres)		64 (21–86)	73 (48–85)	70 (49–85)																																																		
Odsetek pacjentów z genotypem	1a	3	0	0																																																		
	1b	97	100	0																																																		
	2a	0	0	56																																																		
	2b	0	0	44																																																		
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC		39	18	17																																																		
HCV RNA [\log_{10} IU/ml], średnia (SD)		6,1 (0,8)	6,0 (0,8)	5,3 (1,0)																																																		

		Marskość wątroby [% pacjentów]																														
		0	100	100																												
		Koinfekcja HIV [% pacjentów]																														
		0	0	0																												
<p>CERTAIN-2 (Chayama 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: dwuramienne</p> <p>Randomizacja: TAK</p> <p>Zaślepienie: NIE</p> <p>Faza badania: faza III</p> <p>Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i></p> <p>Interwencja: GLE/PIB przez 8 tygodni. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD)</p> <p>Komparator: SOF+RBV przez 12 tygodni. SOF w dawce 400 mg QD w połączeniu z RBV w dobowej dawce 600–1000 mg w zależności od masy ciała (przyjmowana 2x/dobę).</p> <p>Okres leczenia: GLE/PIB przez 8 tygodni lub SOF+RBV przez 12 tygodni</p> <p>Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥ 18 lat; • Przewlekłe WZW C z zakażeniem GT2 HCV; • HCV RNA >1000 IU/mL; • Brak wcześniejszej terapii przeciw HCV lub uprzednia terapia schematem IFN \pm RBV; • Brak marskości wątroby potwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR lub innej równorzędnej ≤ 3 pkt, w skali Ishaka ≤ 4 pkt), wskaźn ków: FibroScan $<12,5$ kPa; FibroTest $\leq 0,72$ i APRI ≤ 2; lub CDS (z) < 0; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja HBV lub HIV; • Przynależność do klasy B lub C w skali Childa-Pugha lub przebyta lub trwająca niewyrównana marskość wątroby; • Inne, poza WZW C choroby wątroby; • Wyniki badań laboratoryjnych przekraczające ustalone normy: eGFR < 30 mL/min/1,73 m², a bumina $<LLN$ g/dL, INR $\geq 1,2$, hemoglobina <10g/dL, płytki krwi <90000 /mm³. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha populacji</th> <th>GLE/PIB 8 tyg.</th> <th>SOF + RBV 12 tyg.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>90</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze leczenie [%]</td> <td>17</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Wiek w latach, mediana (zakres)</td> <td>57 (26–83)</td> <td>58 (21–84)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Odsetek pacjentów z genotypem</td> <td>2a</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC</td> <td>26</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>HCV RNA [log₁₀ IU/ml], średnia (SD)</td> <td>6,0 (0,8)</td> <td>6,1 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Koinfekcja HIV [% pacjentów]</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.	SOF + RBV 12 tyg.	Liczba pacjentów	90	46	Wcześniejsze leczenie [%]	17	17	Wiek w latach, mediana (zakres)	57 (26–83)	58 (21–84)	Odsetek pacjentów z genotypem	2a	65	2b	35	Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC	26	20	HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,0 (0,8)	6,1 (0,8)	Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	bd	bd	Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 (porównanie GLE/PIB vs SOF+RBV) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 (ITT dla GLE/PIB), • niepowodzenie w trakcie terapii, • nawrót choroby, • AE, • nieprawidłowości laboratoryjne
	Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg.	SOF + RBV 12 tyg.																													
Liczba pacjentów	90	46																														
Wcześniejsze leczenie [%]	17	17																														
Wiek w latach, mediana (zakres)	57 (26–83)	58 (21–84)																														
Odsetek pacjentów z genotypem	2a	65																														
	2b	35																														
Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28b innym niż CC	26	20																														
HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)	6,0 (0,8)	6,1 (0,8)																														
Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	bd	bd																														
Koinfekcja HIV [% pacjentów]	0	0																														

<p>SURVEYOR-1 (Kwo 2017, Gane 2016, Poordad 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: wieloramienne</p> <p>Randomizacja: NIE</p> <p>Zaślepienie: nd.</p> <p>Faza badania: faza II</p> <p>Typ hipotezy: brak</p> <p>Interwencja: GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg)^a</p> <p>Komparator: brak.</p> <p>Okres leczenia: 8 tyg.^a</p> <p>Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> WZW C (GT1, 4–6 HCV) zdefiniowane jako jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> obecność przeciwciał anty-HCV lub HCV RNA co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem oraz w momencie skринingu, obecność przeciwciał anty-HCV i HCV RNA w momencie skринingu z wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe WZW C (lub biopsja wątroby przeprowadzona przed włączeniem do badania wskazująca na przewlekłe WZW C); HCV RNA >10 000 IU/mL podczas skринingu; Wiek 18–70 lat; Brak wcześniejszego leczenia przeciw HCV lub wcześniejsze leczenie za pomocą terapii opartej na PegIFNα+RBV; W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów bez marskości: brak marskości stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR ≤ 3 pkt, w skali Ishaka ≤ 4 pkt) lub wskaźników: FibroScan <12,5 kPa; F broTest ≤ 0,72 i APRI ≤ 2; W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: marskość wyrównana potwierdzona na podstawie biopsji (>3 pkt w skali METAVIR, >4 pkt w skali Ishaka) lub wskaźników: FibroTest ≥0,73 i APRI >2, FibroScan ≥14,6 kPa. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poważne zagrażające życiu lub inne istotne przypadki nadwrażliwości na jakkolwiek lek w wywiadzie; Kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie trwania badania lub karmiące piersią lub mężczyźni, których partnerki są lub planują ciążę w trakcie trwania badania; Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 6 miesięcy od planowanego rozpoczęcia terapii w badaniu, które w opinii badacza mogłoby zakłócić adherencję; Pozytywny wynik testu na przeciwciała anty-HIV lub antygeny powierzchniowe HBV; Koinfekcja więcej niż 1 genotypem HCV; Choroba wątroby o podłożu innym niż przewlekłe WZW C; Stężenie HCV RNA w osoczu ≤10 000 IU/mL lub niewykrywalne / niemożliwe do oznaczenia stężenie HCV RNA podczas skринingu; Wcześniejsze leczenie WZW C za pomocą terapii DAA; Inne przyczyny, które w opinii badacza stanowią przeciwwskazanie do leczenia GLE, PIB lub RBV (w przypadku pacjentów z marskością); W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: udokumentowana marskość wątroby, w klasie B lub C w skali CTP (punktacja >6) w wywiadzie, lub niewyrównana funkcja wątroby (w tym wodobrzusze, krwawienie żyłaków, stosowanie beta-adrenolityków na nadciśnienie wrotne lub wodobrzusze, encefalopatia wątrobową); Nieprawidłowości laboratoryjne: ALT/AST >5 x ULN, CrCL <50mL/min; albumina <LLN; INR >1,5; hemoglobina <LLN, płytki krwi <90 000 komórek/mm³, ANC <1500 komórek/μL, bilirubina pośrednia ≥1,5 x ULN, bilirubina bezpośrednia >ULN; Przeszczep organu w wywiadzie. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1" data-bbox="831 1326 1742 1366"> <tr> <td data-bbox="831 1326 1447 1366">Cecha populacji</td> <td data-bbox="1447 1326 1742 1366">GLE/PIB 8 tyg. (GT1 HCV)</td> </tr> </table>	Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg. (GT1 HCV)	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> SVR4, przełom wirusologiczny, nawrót choroby, AE, nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych
Cecha populacji	GLE/PIB 8 tyg. (GT1 HCV)				

		Liczba pacjentów		34
		Wcześniejsze leczenie schematem [%]	PegIFNα+RBV	15
			SOF + RBV ± PegIFN	0
		Wiek w latach, średnia (SD)		53,5 (10,3)
		Odsetek mężczyzn [%]		56
		Odsetek pacjentów rasy białej [%]		97
		Odsetek pacjentów z GT HCV	1a	71
			1b	29
		Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	68
			inny	32
		HCV RNA [log ₁₀ IU/ml], średnia (SD)		6,3 (1,1)
		Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0–F1	71
			F3	18
			F3	12
			F4	0
		Koinfekcja HIV [% pacjentów]		0
SURVEYOR-2 (Kwo 2017, Gane 2016, Poordad 2016, Wyles 2016, Hassanein 2016, Muir 2016) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe Liczba ramion: wieloramienne (16 ramion) Randomizacja: TAK (ramię GLE/PIB 12 tyg. cz.2; ramię GLE/PIB 16 tyg. cz.3), NIE (pozostałe ramiona) ^a Zaślepienie: NIE Faza badania: faza II Typ hipotezy: bd. Interwencja: GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg) ^a <ul style="list-style-type: none"> • Część II (RCT/nRCT): <ul style="list-style-type: none"> ○ GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT2 HCV;NC); 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • WZW C (GT1–6 HCV) zdefiniowane jako jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ obecność przeciwciał anty-HCV lub HCV RNA co najmniej 6 miesięcy przez skринingiem oraz w momencie skринingu, ○ obecność przeciwciał anty-HCV i HCV RNA w momencie skринingu z wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe WZW C (lub biopsja wątroby przeprowadzona przed włączeniem do badania wskazująca na przewlekłe WZW C), • Wiek 18–70 lat; • Brak wcześniejszego leczenia lub uprzednie leczenie za pomocą terapii opartej na PegIFNα+RBV (część I–IV) bądź SOF+RBV ± PegIFN (część III i IV); • W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów bez marskości: brak marskości stwierdzony na podstawie biopsji (np. w skali METAVIR ≤ 3 pkt, w skali Ishaka ≤ 4 pkt) lub wskaźników: FibroScan <12,5 kPa; F broTest ≤ 0,72 i APRI ≤2; • W przypadku ramienia, w którym włączano pacjentów z wyrównaną marskością: marskość wyrównana potwierdzona na podstawie biopsji (>3 pkt w skali METAVIR, >4 pkt w skali Ishaka) lub wskaźników: FibroTest ≥0,73 i APRI >2, FibroScan ≥14,6 kPa. Kryteria wykluczenia:	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • SVR4, • przełom wirusologiczny, nawrót choroby 	

	<ul style="list-style-type: none"> ○ GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT3 HCV; NC; TN); ○ GLE/PIB 300/120 mg 12/16 tyg. (GT3 HCV; CC); • Część III (RCT/nRCT): <ul style="list-style-type: none"> ○ GLE/PIB 300/120 mg 16 tyg. (GT3 HCV; NC); ○ GLE/PIB 300/120 mg 12 tyg. (GT3 HCV; CC); ○ GLE/PIB 300/120 mg 16 tyg. (GT3 HCV; CC); • Część IV (nRCT): <ul style="list-style-type: none"> ○ GLE/PIB 300/120 mg 8 tyg. (GT2/4/5/6 HCV; NC). <p>Komparator: porównanie 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem schematu 12- i 16- tygodniowego</p> <p>Okres leczenia: 8 lub 12 lub 16 tyg. ^a</p> <p>Okres obserwacji po zakończonym leczeniu: do 24 tyg^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poważne zagrażające życiu lub inne istotne przypadki nadwrażliwości na jakkolwiek lek w wywiadzie; • Kobiety w ciąży, planujące ciążę w trakcie trwania badania lub karmiące piersią lub mężczyźni, których partnerki są lub planują ciążę w trakcie trwania badania; • Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w ciągu 6 miesięcy od planowanego rozpoczęcia dawkowania leku w badaniu, które, w opinii badacza, mogłyby zakłócić adherencję; • Pozytywny wynik testu na przeciwciała anti-HIV lub na antygeny powierzchniowe HBV; • Konfekcja więcej niż 1 genotypem HCV; • Nieprawidłowości laboratoryjne: ALT/AST >5 x ULN, CrCL <50mL/min; albumina <LLN; INR >1,5; hemoglobina <LLN, płytki krwi <90 000 komórek/mm³, ANC <1500 komórek/μL, bilirubina pośrednia \geq1,5 x ULN, bilirubina bezpośrednia >ULN; • Przeszczep organu w wywiadzie. <p>Charakterystyka populacji:</p> <table border="1" data-bbox="831 533 1749 1386"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Cecha populacji</th> <th colspan="3">część 2</th> <th colspan="3">część 3</th> <th>część 4</th> </tr> <tr> <th colspan="2">NC</th> <th>CC</th> <th>NC</th> <th colspan="2">CC</th> <th>NC</th> </tr> <tr> <th>GLE/PI B 8 tyg.</th> <th>GLE/PI B 8 tyg.</th> <th>GLE/PI B 12/16 tyg.</th> <th>GLE/PI B 16 tyg.</th> <th>GLE/PI B 12 tyg.</th> <th>GLE/PI B 16 tyg.</th> <th>GLE/PI B 8 tyg.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>54</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>22</td> <td>40</td> <td>47</td> <td>203</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wcześniejjsze leczenie [%]</td> <td>PegIFN/I FN \pmRBV</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>59</td> <td>0</td> <td>47</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>SOF + RBV \pm PegIFN</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>41</td> <td>0</td> <td>53</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Wiek w latach, średnia (SD) / mediana [zakres]</td> <td>55,3 (9,7)</td> <td>47,2 (11,9)</td> <td>55,2 (6,8)</td> <td>59 [29–66]</td> <td>56 [36–70]</td> <td>59 [47–70]</td> <td>55 [19–83]</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Odsetek pacjentów z GT HCV</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha populacji	część 2			część 3			część 4	NC		CC	NC	CC		NC	GLE/PI B 8 tyg.	GLE/PI B 8 tyg.	GLE/PI B 12/16 tyg.	GLE/PI B 16 tyg.	GLE/PI B 12 tyg.	GLE/PI B 16 tyg.	GLE/PI B 8 tyg.	Liczba pacjentów	54	29	28	22	40	47	203	Wcześniejjsze leczenie [%]	PegIFN/I FN \pm RBV	13	0	14	59	0	47	10	SOF + RBV \pm PegIFN	0	0	0	41	0	53	3	Wiek w latach, średnia (SD) / mediana [zakres]	55,3 (9,7)	47,2 (11,9)	55,2 (6,8)	59 [29–66]	56 [36–70]	59 [47–70]	55 [19–83]	Odsetek pacjentów z GT HCV	1	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0	71	3	0	100	100	100	100	100	0	4	0	0	0	0	0	0	23	5	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	0	5	
Cecha populacji	część 2			część 3			część 4																																																																																																		
	NC			CC	NC	CC		NC																																																																																																	
	GLE/PI B 8 tyg.	GLE/PI B 8 tyg.	GLE/PI B 12/16 tyg.	GLE/PI B 16 tyg.	GLE/PI B 12 tyg.	GLE/PI B 16 tyg.	GLE/PI B 8 tyg.																																																																																																		
Liczba pacjentów	54	29	28	22	40	47	203																																																																																																		
Wcześniejjsze leczenie [%]	PegIFN/I FN \pm RBV	13	0	14	59	0	47	10																																																																																																	
	SOF + RBV \pm PegIFN	0	0	0	41	0	53	3																																																																																																	
Wiek w latach, średnia (SD) / mediana [zakres]	55,3 (9,7)	47,2 (11,9)	55,2 (6,8)	59 [29–66]	56 [36–70]	59 [47–70]	55 [19–83]																																																																																																		
Odsetek pacjentów z GT HCV	1	0	0	0	0	0	0																																																																																																		
	2	100	0	0	0	0	71																																																																																																		
	3	0	100	100	100	100	100	0																																																																																																	
	4	0	0	0	0	0	0	23																																																																																																	
	5	0	0	0	0	0	0	1																																																																																																	
	6	0	0	0	0	0	0	5																																																																																																	

	Odsetek pacjentów z polimorfizmem IL28B [%]	CC	41	38	43	14	50	28	43
		inny	59	62	57	86	50	72	57
	Stopień zwłóknienia wątroby [% pacjentów]	F0-F1	81	69	0	68	0	0	84
		F3	13	7	0	9	0	0	6
		F3	6	24	0	23	0	0	10
		F4	0	0	100	0	100	100	0

* Analiza ukierunkowana na wykazanie przewagi (*superiority*) terapii 12-tygodniowej GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91%. Analiza *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji ITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF z przedwczesnym zaprzestaniem terapii, niepowodzeniem wirusologicznym przed 8. tyg., brakującymi danymi dla SVR12 (populacja ITT-PS-PP). Analiza *non-inferiority* dla porównania schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego w populacji ITT z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją HIV, uprzednio leczonych SOF (populacja ITT-PS).

** W badaniu pacjenci bez polimorfizmu NS5A Y93H byli w sposób losowy, w stosunku 2:1, przydzieleni do grupy GLE/PIB lub OBV/PTV/r. Stosowany w badaniu schemat OBV/PTV/r nie był zgodny z ChPL z uwagi na brak DSV, przez co wyniki porównania nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej.

^a Uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy (zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym).

Tabela 37. Definicje odpowiedzi wirusologicznej w leczeniu WZW C

Odpowiedź		Definicja
EOT	Odowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w momencie zakończenia terapii
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalna wiremia HCV RNA w 12. lub 24. tyg. po zakończeniu terapii
Przełom wirusologiczny		Ponowne pojawienie się wiremii w trakcie terapii
Nawrót		Pojawienie się wiremii po etapie niewykrywalnego poziomu HCV RNA po zakończeniu leczenia
Brak odpowiedzi		Wykrywalna wiremia HCV RNA w trakcie leczenia

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration. Większość badań charakteryzowała się niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w obszarze dotyczącym procesu randomizacyjnego oraz ukrycia kodu alokacji z uwagi na brak informacji na temat przeprowadzonej metody losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, SURVEYOR-2 cz.3). Ze względu na obiektywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest SVR12, oraz znikome prawdopodobieństwo samorzutnej remisji, pomimo braku zastosowania zaślepienia w odnalezionych badaniach, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie. Niskie ryzyko błędu systematycznego obserwowano również w obszarach dotyczących kompletności danych czy selektywnego raportowania wyników. Badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali NICE, uzyskując 6 (CERTAIN-1, EXPEDITION-2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2) lub 7 (EXPEDITION-1) na 8 możliwych punktów. Punktacja we wszystkich pracach została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów do badania, dodatkowo w większości prac nie przedstawiono wyników w warstwach. Szczegółowe wyniki oceny wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla GLE/PIB na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników			
CERTAIN-1	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
CERTAIN-2	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ
ENDURANCE-1	NJ	J	N	N	W	W	N	N	NJ
SURVEYOR-2 (cz.2)	N	N	N	N	W	W	N	N	N
SURVEYOR-2 (cz.3)	NJ	NJ	N	N	W	W	N	N	NJ

N-niskie, W-wysokie, NJ-niejasne

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. 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 powikłań wątrobowych (tj. niewyrównanej marskości, HCC) i zgonu, a więc klinicznie istotnych punktów końcowych.
2. Z uwagi na małą liczebność grupy z zakażeniem GT5 lub 6 HCV we włączonych badaniach wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz technologii alternatywnych w tej podgrupie chorych było ograniczone. Mała liczebność grupy z GT5/6 HCV odzwierciedla jednak niewielką populację chorych zainfekowanych tymi genotypami.
3. W niektórych badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej schemat dawkowania RBV był zgodny z ChPL obowiązującym w Japonii, który z kolei różni się od schematów zalecanych na terenie UE.
4. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi (z wyjątkiem porównania GP8 vs SR12 u osób zakażonych GT2 HCV), jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem większości 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 znikome prawdopodobieństwo samorzutnych remisji w przebiegu przewlekłego WZW C.
5. Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.
6. Nie odnaleziono badań oceniających GLE/PIB w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak podkreślić, iż warunki terapii przewlekłego WZW C w Polsce posiadają szereg cech wspólnych z badaniami

eksperymentalnymi (selekcja pacjentów w oparciu o predefiniowane kryteria kwalifikacji, regularne monitorowanie skuteczności i tolerancji terapii w trakcie leczenia, ostateczna ocena skuteczności po 12 tygodniach od zakończenia przyjmowania leku – SVR12), dlatego można przypuszczać, iż oszacowania efektywności uzyskane w badaniach eksperymentalnych będą odpowiadać wynikom uzyskiwanym w polskiej praktyce klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Źródłem wyników skuteczności i bezpieczeństwa GLE/PIB w analizie klinicznej były przede wszystkim abstrakty konferencyjne. Pełne publikacje przedstawiono jedynie dla badań: EXPEDITION-1, SURVEYOR-1, SURVEYOR-2, ponadto agencja odnalazła publikacje do badań CERTAIN-1 oraz EXPEDITION-4 opublikowane po złożeniu wniosku.
- Brak jest aktualnie badań bezpośrednio porównujących GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w subpopulacjach pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, a także brak jest badań pozwalających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej.
- Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB względem aktywnego komparatora możliwe było jedynie dla schematu GLE/PIB stosowanego 8 tyg., dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem SOF + RBV 12 tyg. (CERTAIN-2) u pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV. Badanie CERTAIN-2 ukierunkowane było na wykazanie, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. *jest nie gorsza* od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg. Zastosowanie terapii GLE/PIB 8 tyg w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. przyczyniło się do uzyskania SVR12 u numerycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. Zgodnie z autorami badania, wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg.
- Nie przedstawiono badań randomizowanych dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi. Reasumując, wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie oceniano jakości życia pacjentów.
- EMA zwróciła uwagę, że liczba pacjentów w badaniach była niska, co powoduje znaczną niepewność w zakresie utrzymującej się odpowiedzi wirusologicznej.
- Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego dotyczące stosowania glekaprewiru/pibrentaswiru u pacjentów uprzednio leczonych, opierają się przede wszystkim na populacji pacjentów stosujących terapię interfeferonową (i/lub opartą na SOF) w pierwszej linii. Wyniki badania MAGELLAN-1 (przedstawione przez Agencję w ramach dodatkowych informacji) wskazały na wiele niepewności zastosowania glekaprewiru/pibrentaswiru u pacjentów po nieskutecznej terapii DAA opartej na inhibitorach NS3/4A i (lub) NS5A. Pacjenci włączeni do badania MAGELLAN-1 byli w przeszłości uprzednio leczeni schematami opartymi na inhibitorach NS3/4A (PTV/r, SMV, ASV, TVR, BOC) i (lub) NS5A (DCV, LDV, OBV). EMA zwraca uwagę, że pomimo dość ograniczonej populacji z wcześniejszą ekspozycją na leczenie DAA w badaniu MAGELLAN-1, nie można wykluczyć istnienia ryzyka niepowodzenia leczenia związanego z opornością krzyżową w obrębie klas leków DAA. Kolejne niepowodzenie leczenia za pomocą GLE/PIB może u tych pacjentów znacznie zmniejszyć szansę na pomyślne późniejsze leczenie. W takiej sytuacji, ponowne leczenie GLE/PIB mogłoby być zastosowane po wcześniejszym badaniu przesiewowym oporności, ale, jak wskazuje EMA, obecnie wnioskodawca nie jest w stanie dostarczyć danych na temat tego, jaka konkretna wyjściowa oporność wiązałaby się z ryzykiem niepowodzenia leczenia. W związku z powyższym, zgodnie z opinią EMA, produkt Maviret nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. Agencja zwraca ponadto uwagę, że zapisy uzgodnionego programu lekowego nie odnoszą się do reterapii, a tym samym umożliwiają stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru po nieskutecznej terapii opartych na DAA.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag dotyczących syntezy wyników

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności GLE/PIB

Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV

❖ SVR12

W populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV leczonych GLE/PIB prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 97% do 99% w przypadku krótszej 8-tygodniowej terapii, stosowanej u chorych bez marskości wątroby oraz 99% do 100% w przypadku schematu 12-tygodniowego, dedykowanego pacjentom z marskością wątroby. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w przypadku obu schematów terapeutycznych wyniosło 99%.

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

Nawrót choroby po zakończeniu leczenia raportowano u jednego pacjenta z wyrównaną marskością wątroby leczonego GLE/PIB schematem 12-tygodniowym.

❖ Niepowodzenie w trakcie terapii

Przypadek niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii raportowano u jednego pacjenta bez marskości wątroby leczonego GLE/PIB schematem 8-tygodniowym.

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT1 HCV

Schemat	Populacja	Badanie	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
SVR12				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-1	33/34 (97)	509/514 (99)
		ENDURANCE-1	348/351 (99)	
		CERTAIN-1	128/129 (99)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	89/90 (99)	137/138 (99)
		EXPEDITION-2	10/10 (100)	
		CERTAIN-1	38/38 (100)	
Nawrót choroby				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-1	0/34 (0)	0/598 (0)
		ENDURANCE-1	0/351 (0)	
		CERTAIN-1	0/129 (0)	
		EXPEDITION-2	0/84 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	1/90 (1)	1/138 (1)
		EXPEDITION-2	0/10 (0)	
		CERTAIN-1	0/38 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-1	0/34 (0)	1/598 (<1)
		ENDURANCE-1	1/351 (<1)	

		CERTAIN-1	0/129 (0)	
		EXPEDITION-2	0/84 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/90 (0)	0/138 (0)
		EXPEDITION-2	0/10 (0)	
		CERTAIN-1	0/38 (0)	

Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV

❖ SVR12

Łączne prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV, leczonych GLE/PIB zarówno schematem 8-tygodniowym, jak i 12-tygodniowym wynosiło 98%.

W badaniu EXPEDITION-2 brak jest natomiast informacji na temat odsetka chorych, którzy uzyskali SVR12.

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

Odnotowano 2 przypadki nawrotu choroby po zakończonym leczeniu schematem GLE/PIB trwającym 8 tyg. (pacjenci bez marskości wątroby), co stanowiło ogółem 1% pacjentów poddanych tej terapii. W przypadku terapii 12-tygodniowej u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu choroby.

❖ Niepowodzenie w trakcie terapii

Nie raportowano żadnych przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii GLE/PIB, zarówno u pacjentów leczonych schematem 8- jak i 12-tygodniowym.

Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT2 HCV

Schemat	Populacja	Badanie	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
SVR12				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	53/54 (98)	283/289 (98)
		SURVEYOR-2 (cz. 4)*	142/145 (98)	
		CERTAIN-2	88/90 (98)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	31/31 (100)	49/50 (98)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	18/18 (100)	
Nawrót choroby				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/54 (0)	2/301 (1)
		SURVEYOR-2 (cz. 4)*	2/145 (1)	
		CERTAIN-2	0/90 (0)	
		EXPEDITION-2	0/12 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/31 (0)	0/50 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	0/18 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				

GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/54 (0)	0/301 (0)
		SURVEYOR-2 (cz. 4)*	0/145 (0)	
		CERTAIN-2	0/90 (0)	
		EXPEDITION-2	0/12 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/31 (0)	0/50 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
		CERTAIN-1	0/18 (0)	

* Do badania włączani byli pacjenci leczeni wcześniej IFN, PegIFN±RBV, lub SOF+RBV±PegIFN. Istnieje zatem możliwość, że włączono pacjentów z GT2 leczonych wcześniej schematem SPR, który nie jest zarejestrowany w tej populacji, aczkolwiek pacjenci leczeni wcześniej schematami opartymi na SOF stanowili zaledwie 3% całej populacji badania.

Porównanie bezpośrednie GLE/PIB 8 tyg. vs SOF + RBV 12 tyg.

Zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio skuteczność schematu GLE/PIB 8 tyg. z terapią SOF + RBV przez 12 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby. Zastosowanie terapii GP8 w porównaniu z SR12 przyczyniło się do uzyskania SVR12 u numerycznie większego odsetka pacjentów (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. Zgodnie z autorami badania CERTAIN-2 (dostępnym tylko postaci abstraktu konferencyjnego), wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg. (różnica podana przez autorów badania wynosiła 4,3% CI_{95%} [-3,5%; 12,1%]).

Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej dla porównania schematu GP8 z terapią SR12 u pacjentów zakażonych GT2 HCV

Badanie	Populacja	n/N (%)		RB [95% CI]*	RD [95% CI]*
		GLE/PIB 8 tyg.	SOF + RBV 12 tyg.		
CERTAIN-2	Bez marskości wątroby	88/90 (98)	43/46 (94)	1,05 [0,96; 1,14]	0,04 [-0,03; 0,12]

* Obliczenia własne;

Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV

❖ SVR12

W populacji pacjentów zakażonych GT3 HCV leczonych schematami opartymi na GLE/PIB łączne prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło od 94% do 97%, w zależności od zastosowanego schematu, obecności marskości wątroby oraz historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego.

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

Przypadki nawrotu choroby (3 pacjentów) raportowano tylko w grupie pacjentów wcześniej leczonych, stosujących schemat GLE/PIB trwający 16 tyg.

❖ Niepowodzenie w trakcie terapii

Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii stwierdzono u 1 (1%) pacjenta stosującego schemat GLE/PIB trwający 12 tyg. i u 1 (1%) pacjenta stosującego schemat GLE/PIB trwający 16 tyg. Obaj pacjenci mieli wyrównaną marskość wątroby.

Dodatkowo 22 pacjentów zakażonych GT3 HCV bez marskości wątroby było leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. w ramach badania EXPEDITION-2. W pracy nie podano informacji na temat odsetka osób, które uzyskały SVR12, wskazano natomiast, że u żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie w trakcie terapii ani nawrót choroby po zakończonym leczeniu.

Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT3 HCV

Schemat	Populacja	Badanie	Wynik [n/N (%)]		
			Jednostkowy	Łączny	
SVR12					
GLE/PIB 8 tyg.	Wcześniej nieleczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	28/29 (97)	28/29 (97)
GLE/PIB 12 tyg.		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	24/24 (100)	66/68 (97)
			SURVEYOR-2 (cz. 3)	39/40 (98)	
	EXPEDITION-2	3/4 (75)			
GLE/PIB 16 tyg.	Wcześniej leczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 3)	21/22 (96)	21/22 (96)
		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	3/4 (75)	48/51 (94)
			SURVEYOR-2 (cz. 3)	45/47 (96)	
Nawrót choroby					
GLE/PIB 8 tyg.	Wcześniej nieleczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/29 (0)	0/51 (0)
			EXPEDITION-2	0/22 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/24 (0)	0/68 (0)
	SURVEYOR-2 (cz. 3)		0/40 (0)		
	EXPEDITION-2	0/4 (0)			
GLE/PIB 16 tyg.	Wcześniej leczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/22 (5)	1/22 (5)
		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	1/4 (25)	2/51 (4)
			SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/47 (2)	
Niepowodzenie w trakcie terapii					
GLE/PIB 8 tyg.	Wcześniej nieleczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/29 (0)	0/51 (0)
			EXPEDITION-2	0/22 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/24 (0)	1/68 (1)
	SURVEYOR-2 (cz. 3)		0/40 (0)		
	EXPEDITION-2	1/4 (25)			
GLE/PIB 16 tyg.	Wcześniej leczeni	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 3)	0/22 (0)	0/22 (0)
		Wyrównana marskość wątroby	SURVEYOR-2 (cz. 2)	0/4 (0)	1/51 (1)
			SURVEYOR-2 (cz. 3)	1/47 (2)	

Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV

❖ SVR12

Wśród pacjentów zakażonych GT4 HCV bez marskości wątroby, leczonych schematem GLE/PIB przez 8 tyg., prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 93%. Z kolei zastosowanie terapii przez 12 tyg. u chorych z marskością wątroby przyczyniło się do uzyskania SVR12 u 100% pacjentów.

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby

❖ **Niepowodzenie w trakcie terapii**

U żadnego z pacjentów nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 16 pacjentów z GT4 HCV leczonych było za pomocą schematu GP8. W publikacji nie przedstawiono wyniku SVR12 dla poszczególnych genotypów, wskazano jednak, że u żadnego pacjenta zakażonego GT4 HCV nie odnotowano niepowodzenia w trakcie terapii ani nawrotu choroby.

Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT4 HCV

Schemat	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
			Jednostkowy	Łączny
SVR12				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2	43/46 (93)	43/46 (93)
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	16/16 (100)	17/17 (100)
		EXPEDITION-2	1/1 (100)	
Nawrót choroby				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2	0/46 (0)	0/62 (0)
		EXPEDITION-2	0/16 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/16 (0)	0/17 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	
Niepowodzenie w trakcie terapii				
GLE/PIB 8 tyg.	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2	0/46 (0)	0/62 (0)
		EXPEDITION-2	0/16 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/16 (0)	0/17 (0)
		EXPEDITION-2	0/1 (0)	

Populacja pacjentów zakażonych GT5 i GT6 HCV

❖ **SVR12**

Terapia z wykorzystaniem GLE/PIB 8 tyg. prowadziła do uzyskania SVR12 u 2/2 (100%) pacjentów zakażonych GT5 HCV i u 9/10 (90%) pacjentów z GT6 HCV. Z kolei w grupie pacjentów stosujących GLE/PIB 12 tyg. wszyscy leczeni pacjenci uzyskali SVR12, zarówno zakażeni GT5 HCV, jak i GT6 HCV.

❖ **Nawrót choroby po zakończeniu leczenia**

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby

❖ **Niepowodzenie w trakcie terapii**

U żadnego z pacjentów nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 3 pacjentów zakażonych GT6 HCV było leczonych schematem GP8. W publikacji nie podano informacji na temat odsetka pacjentów uzyskujących SVR12, wskazano natomiast, że u żadnego chorego zakażonego GT6 HCV nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii ani nawrotu choroby.

Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB u pacjentów z GT5 i GT6 HCV

Schemat	GT	Populacja	Akronim badania	Wynik [n/N (%)]	
				Jednostkowy	Łączny
SVR12					
GLE/PIB 8 tyg.	5	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz.4)	2/2 (100)	2/2 (100)
	6		SURVEYOR-2 (cz.4)	9/10 (90)	9/10 (90)
GLE/PIB 12 tyg.	5	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	2/2 (100)	2/2 (100)
	6		EXPEDITION-1	7/7 (100)	7/7 (100)
Nawrót choroby					
GLE/PIB 8 tyg.	5	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/2 (0)	0/13 (0)
	6		SURVEYOR-2 (cz.4)	0/10 (0)	
			EXPEDITION-2	0/3 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	5	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/2 (0)	0/2 (0)
	6		EXPEDITION-1	0/7 (0)	0/7 (0)
Niepowodzenie w trakcie terapii					
GLE/PIB 8 tyg.	5	Bez marskości wątroby	SURVEYOR-2 (cz.4)	0/2 (0)	0/13 (0)
	6		SURVEYOR-2 (cz.4)	0/10 (0)	
			EXPEDITION-2	0/3 (0)	
GLE/PIB 12 tyg.	5	Wyrównana marskość wątroby	EXPEDITION-1	0/2 (0)	0/2 (0)
	6		EXPEDITION-1	0/7 (0)	0/7 (0)

Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych

❖ SVR12

Skuteczność terapii GLE/PIB trwającej 12 tyg. u pacjentów zakażonych GT1–6 HCV z zaawansowaną chorobą nerek (stadium 4 lub 5) w tym hemodializowanych, oceniano w badaniu EXPEDITION-4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród powyższej grupy pacjentów wyniosło 98%.

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby

❖ Niepowodzenie w trakcie terapii

U żadnego z pacjentów nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Tabela 45. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB 12 tyg. u pacjentów z CKD/hemodializowanych

Schemat	Akronim badania	Parametr	Wynik [n/N (%)]
GT1–6			
GLE/PIB 12 tyg.	EXPEDITION-4	SVR12	102/104 (98)
		Nawrót choroby	0/104 (0)
		Niepowodzenie w trakcie leczenia	0/104 (0)

Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

❖ SVR12

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby leczonych schematem GLE/PIB 12 tyg. oceniane było w badaniu MAGELLAN-2, w którym SVR12 uzyskało 98% pacjentów zakażonych GT1–4, 6 HCV bez marskości wątroby

❖ Nawrót choroby po zakończeniu leczenia

U jednego pacjenta zakażonego GT3 HCV stwierdzono nawrót choroby po zakończeniu terapii.

❖ Niepowodzenie w trakcie terapii

U żadnego z pacjentów nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dotyczące odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu GLE/PIB 12 tyg. u pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Schemat	Akronim badania	Parametr	Wynik [n/N (%)]
GT1–4, 6			
GLE/PIB 12 tyg.	MAGELLAN-2	SVR12	98/100 (98)
		Nawrót choroby	1/100 (1)*
		Niepowodzenie w trakcie leczenia	0/100 (0)

* Nawrót wystąpił u pacjenta z GT3.

4.2.1.2. Wyniki porównania GLE/PIB względem aktualnie dostępnych terapii

Tabela 47. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT1-6 HCV

Schemat	SVR 12 [n/N (%)]					
	Ogółem		Bez marskości wątroby		Wyrównana marskość wątroby	
	Liczba badań	Wynik	Liczba badań	Wynik	Liczba badań	Wynik
Populacja pacjentów zakażonych GT1 HCV						
GLE/PIB 8 tyg.	3	509/514 (99)	3	509/514 (99)	x	x
GLE/PIB 12 tyg.	3	137/138 (99)	x	x	3	137/138 (99)
OBV/PTV/r + DSV 8 tyg. ^a	1	160/163 (98)	1	160/163 (98)	x	x
OBV/PTV/r + DSV 12 tyg.	4	439/443 (99)	3	379/383 (99)	1	60/60 (100)
OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 tyg.	6	665/692 (96)	6	665/692 (96)	x	x
OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 tyg.	1	114/121 (94)	x	x	1	114/121 (94)
SOF/LDV 8 tyg. ^a	2	221/235 (94)	2	221/235 (94)	x	x
SOF/LDV 12 tyg.	10	1100/1136 (97)	8	651/666 (98)	6	71/77 (92)
SOF/LDV 24 tyg. ^a	2	39/41 (95)	x	x	2	39/41 (95)
SOF/LDV + RBV 12 tyg.	4	60/63 (95)	x	x	4	60/63 (95)
GZR/EBR 12 tyg.	6	1147/1197 (96)	2	406/424 (96)	2	75/78 (96)
GZR/EBR + RBV 16 tyg.	1	94/96 (98)	x	x	x	x
DCV + ASV 24 tyg.	7	1173/1351 (87)	5 ^b	779/909 (86)	5 ^b	258/300 (86)

Populacja pacjentów zakażonych GT2 HCV						
GLE/PIB 8 tyg. ^c	2	283/289 (98)	2	283/289 (98)	x	x
GLE/PIB 12 tyg.	3	49/50 (98)	x	x	3	49/50 (98)
SOF + RBV 12 tyg.	11	839/884 (95)	11	735/770 (95)	9	103/113 (91)
SOF + RBV 16 tyg. ^d	3	43/47 (91)	2	23/23 (100)	3	20/24 (83)
SOF + RBV 24 tyg. ^d	3	44/47 (94)	2	21/24 (88)	3	23/23 (100)
Populacja pacjentów zakażonych GT3 HCV						
GLE/PIB 8 tyg.	1	28/29 (97)	1 ^e	28/29 (97)	x	x
GLE/PIB 12 tyg.	2	66/68 (97)	x	x	2 ^e	66/68 (97)
GLE/PIB 16 tyg.	1	69/73 (95)	1 ^f	21/22 (96)	1 ^f	48/51 (94)
DCV + SOF 12 tyg.	2	79/81 (98)	2 ^e	79/81 (98)	x	x
SOF + PegIFN α + RBV 12 tyg.	4	197/214 (92)	3 ^e /2 ^f	77/80 (96)/ 59/64 (92)	1 ^e /2 ^f	21/23 (91)/ 40/47 (85)
SOF + RBV 24 tyg.	7	753/891 (85)	6 ^e /5 ^f	389/423 (92)/ 186/220 (85)	6 ^e /5 ^f	75/95 (79)/ 100/148 (68)
Populacja pacjentów zakażonych GT4 HCV						
GLE/PIB 8 tyg.	1	43/46 (93)	1	43/46 (93)	x	x
GLE/PIB 12 tyg.	2	17/17 (100)	x	x	2	17/17 (100)
OBV/PTV/r + RBV 12 tyg.	3	272/281 (97)	2	185/190 (97)	2	87/91 (96)
GZR/EBR 12 tyg.	4	58/61 (95)	x	x	x	x
GZR/EBR + RBV 16 tyg.	1	8/8 (100)	x	x	x	x
SOF + RBV 24 tyg.	3	99/111 (89)	3	78/87 (90)	3	21/24 (88)
SOF + PegIFN α + RBV 12 tyg.	3	31/34 (91)	1	1/1 (100)	x	x
SOF + PegIFN α + RBV 24 tyg.	1	9/11 (82)	1	9/11 (82)	x	x
Populacja pacjentów zakażonych GT5 i 6 HCV						
GLE/PIB 8 tyg. (genotyp 5/6)	1	11/12 (92)	1	11/12 (92)	x	x
GLE/PIB 12 tyg. (genotyp 5/6)	1	9/9 (100)	x	x	1	9/9 (100)
SOF + PegIFN α + RBV 12 tyg. ^a (genotyp 5/6)	1	7/7 (100)	x	x	x	x
SOF + PegIFN α + RBV 24 tyg. ^a (genotyp 6)	1	5/5 (100)	1	5/5 (100)	x	x
SOF + RBV 24 tyg. ^g (genotyp 6)	1	4/4 (100)	x	x	x	x

a) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych.

b) W jednym z badań (Kumada 2014) wyniki raportowane były jako SVR24.

c) W jednym z badań (SURVEYOR-2) część pacjentów mogła być wcześniej leczona niezarejestrowanym w tej populacji schematem (dopuszczano wcześniejsze leczenie terapią SPR).

d) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej leczonych.

e) Pacjenci nieleczeni

f) Pacjenci uprzednio leczeni

g) Badania dla tego schematu obejmowały wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych

Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek / hemodializowanych**Tabela 48. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych**

Schemat	GT	Populacja	SVR 12 [n/N (%)]	
			N badań	Wynik
GLE/PIB 12 tyg.	1–6	NC/CC	1	102/104 (98)
OBV/PTV/r + DSV 12 tyg.	1b	NC/CC	1	18/18 (100)
OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 tyg.	1a	NC	1	38/41 (93)
OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 tyg.	1a	CC	1	8/9 (89)
DCV + ASV 24 tyg.	1b	NC/CC*	2	46/46 (100)
GZR/EBR 12 tyg.	1	NC/CC	2	212/224 (95)

* Badanie obejmowało wyłącznie chorych hemodializowanych.

Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki / wątroby**Tabela 49. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby**

Schemat	GT	Przeszczepiony narząd (W/N)	N badań	SVR 12 [n/N (%)]		
				NC	CC	NC/CC
GLE/PIB 12 tyg.	1–4, 6	W/N	1	98/100 (98)	x	x
OBV/PTV/r + DSV 12 tyg.	1b	N	1	3/3 (100)	x	x
OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 tyg.	1a	N	1	6/9 (67)	x	X
OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 tyg.	1a	W	1	59/61 (97)	4/4 (100)	63/65 (97)
SOF/LDV 12 tyg.	1	W/N	2	53/54 (98)*	x	104/105 (99)
SOF/LDV 24 tyg.	1	N	1	x	x	53/53 (100)
SOF/LDV + RBV 12 tyg.	1	W	2	94/99 (95)	55/56 (98)	149/155 (96)
SOF + RBV 24 tyg.	3, 4	W	2	x	x	12/18 (67)
OBV/PTV/r + RBV 12 tyg.	4	W	1	2/2 (100)	x	x
OBV/PTV/r + RBV 24 tyg.	4	W	1	x	1/1 (100)	x

N – nerka, W – wątroba

* Pacjenci po transplantacji wątroby.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Krótsza 8-tygodniowa terapia GLE/PIB przyjmowana przez chorych bez marskości wątroby cechowała się niskim ryzykiem wystąpienia AE ogółem (60%) w porównaniu z terapiami 12- i 16-tygodniowymi (71–77%). AE potencjalnie związane ze stosowaną terapią wystąpiły u 21% chorych leczonych schematem 8-tygodniowym oraz u 25% pacjentów otrzymujących GLE/PIB przez 12 tygodni. Przedwczesne przerwanie terapii z powodu AE raportowano u nieznacznego odsetka chorych (<1%). Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie raportowano u 1% chorych leczonych GLE/PIB przez 8 tygodni oraz u 5–7% pacjentów w przypadku dłużej trwających schematów GLE/PIB. U żadnego pacjenta z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi nie stwierdzono związku przyczynowo skutkowego z przyjmowanym leczeniem.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy oraz zmęczenie. Ból głowy wystąpił u 13-18% pacjentów leczonych GLE/PIB, z kolei zmęczenie obserwowano u 11-34% pacjentów (w zależności od długości trwania leczenia GLE/PIB). Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u ≥10% pacjentów należały w przypadku terapii 8-tygodniowej: bezsenność, ból jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli,

ból zęba, a w przypadku terapii 12-tygodniowej: biegunka, świąd oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Dla terapii 16-tygodniowej dane dotyczące częstości występowania poszczególnych AE były ograniczone.

Glekaprewir hamuje transportery bilirubiny, zmniejszając jej metabolizm, przez co może zwiększać ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny u osób leczonych ocenianą technologią. W analizowanych badaniach klinicznych podwyższone stężenie bilirubiny obserwowano u 2% pacjentów leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. oraz u 5% chorych przyjmujących GLE/PIB przez 12 tyg., aczkolwiek epizody o znacznym nasileniu (≥ 3 . stopnia) raportowano stosunkowo rzadko (0–2%).

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględniające wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (Analiza kliniczna, rozdział A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej, A.4.2. Analiza bezpieczeństwa).

Tabela 50. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych leczonych schematami GLE/PIB 8 tyg., 12 tyg. i 16 tyg.

Punkt końcowy / Populacja	GLE/PIB 8 tyg. [n/N (%)]	GLE/PIB 12 tyg. [n/N (%)]	GLE/PIB 16 tyg. [n/N (%)]	
	Bez marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby	Bez marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
AE ogółem				
AE ogółem	497/824 (60)	202/286 (71)	17/22 (77)	34/47 (72)
AE prowadzące do przerwania terapii	2/824 (<1)	3/286 (1)	0/22 (0)	0/47 (0)
AE związane z leczeniem	46/219 (21)	14/56 (25)	bd	bd
SAE ogółem	12/824 (1)	15/286 (5)	1/22 (5)	3/47 (7)
SAE związane z leczeniem	0/795 (0)	0/286 (0)	0/22 (0)	0/47 (0)
Szczegółowe AE^a				
Zgon	0/405 (0)	1/174 (1) ^b	bd	bd
Ból głowy	104/824 (13)	36/286 (13)	4/22 (18)	6/47 (13)
Zmęczenie	65/605 (11)	36/230 (16)	4/22 (18)	16/47 (34)
Nudności	15/310 (5)	4/62 (6)	bd	bd
Anemia	0/90 (0)	1/18 (6)	bd	bd
Bezsenna	3/29 (10)	0/28 ^c (0)	bd	bd
Biegunka	3/117 (3)	6/28 ^c (21)	bd	bd
Ból jamy ustnej	3/29 (10)	bd	bd	bd
Ból krtani	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
Ból zęba	3/29 (10)	bd	bd	bd
Migotanie przedsionków	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
Świąd	11/219 (5)	20/202 (10)	bd	bd
Świąd uogólniony	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
Uczucie dyskomfortu w głowie	0/129 (0)	2/38 (5)	bd	bd
Wysypka	3/129 (2)	2/38 (5)	bd	bd
Zapalenie nosogardzieli	41/356 (12)	5/72 (7)	bd	bd
Złe samopoczucie	8/219 (4)	5/56 (9)	bd	bd

Infekcja górnych dróg oddechowych	bd	4/28 ^c (14)	bd	bd
Zawroty głowy	bd	2/28 ^c (7)	bd	bd
Nieprawidłowości laboratoryjne				
Bilirubina całkowita >3xULN	3/824 (<1)	2/286 (1)	0/22 (0)	1/47 (2)
Podwyższone stężenie bilirubiny	4/219 (2)	3/56 (5)	bd	bd
Stężenie hemoglobiny <10 g/dl	3/336 (1)	3/84 (4)	bd	bd

^a W tabeli przedstawiono wyłączenie AE, które wystąpiły ze średnią częstością $\geq 5\%$ przynajmniej w jednym z ramion.

^b Zgon uznany za niezwiązany z leczeniem; pacjent z hemofilią zmarł po zakończeniu terapii GP12 z powodu krwotoku mózgowego.

^c 4 pacjentów uprzednio leczonych przyjmowało terapię GP16.

Porównanie bezpośrednie GLE/PIB 8 tyg. względem SOF + RBV 12 tyg.

Wyniki porównania bezpośredniego GLE/PIB 8 tyg. względem SOF + RBV 12 tyg. dostępne były w jednym badaniu (CERTAIN-2), w którym uwzględniono chorych zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby.

Wyniki badania CERTAIN-2 wskazują, że schemat złożony z GLE/PIB 8 tyg. stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia SOF + RBV 12 tyg. Pacjenci otrzymujący GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z chorymi leczonymi SOF + RBV 12 tyg. znamiennie rzadziej raportowali AE ogółem (48% vs 76%), w tym również AE określone jako związane z leczeniem. Ponadto w ramieniu GLE/PIB 8 tyg. odsetek SAE był numerycznie niższy niż w grupie SOF + RBV 12 tyg. (2% vs 4%). Dodatkowo u żadnego z chorych w grupie GLE/PIB 8 tyg. nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym leczeniem, podczas gdy w przypadku terapii SOF + RBV 12 tyg. u 1 pacjenta SAE zostało określone jako związane z przyjmowaną terapią.

W grupie leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. znamiennie rzadziej niż w grupie SOF + RBV 12 tyg. raportowano anemię oraz hiperurykemię (różnica istotna statycznie według autorów badania). Dodatkowo badania laboratoryjne wykazały, że stosowanie schematu GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny.

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa dla porównania GLE/PIB 8 tyg. ze schematem SOF + RBV 12 tyg. – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI] ^a	RD / NNT [95% CI] ^a	p
	GLE/PIB 8 tyg.	SOF + RBV 12 tyg.			
AE ogółem	43/90 (48)	35/46 (76)	0,63 [0,48; 0,82]	NNT = 4 [3; 9]	0,002
AE związane z leczeniem	16/90 (18)	23/46 (50)	0,36 [0,21; 0,60]	NNT = 3 [3; 7]	<0,001
AE prowadzące do przerwania terapii	1/90 (1)	1/46 (2)	0,51 [0,03; 7,99]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
SAE ogółem	2/90 (2)	2/46 (4)	0,51 [0,07; 3,51]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
SAE związane z leczeniem	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
AE z podziałem na poszczególne zdarzenia					
Ból głowy	6/90 (7)	1/46 (2)	3,07 [0,38; 24,72]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Nudności	3/90 (3)	3/46 (7)	0,51 [0,11; 2,43]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
Anemia	0/90 (0)	16/46 (35)	0,02 [0,001; 0,26]	NNT = 3 [3; 5]	<0,001
Świąd	3/90 (3)	2/46 (4)	0,77 [0,13; 4,43]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
Zapalenie nosogardzieli	9/90 (10)	5/46 (11)	0,92 [0,33; 2,59]	-0,01 [-0,12; 0,10]	bd
Złe samopoczucie	5/90 (6)	4/46 (9)	0,64 [0,18; 2,27]	-0,03 [-0,13; 0,06]	bd
Zapalenie jamy ustnej	1/90 (1)	3/46 (7)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd

Hiperurykemia	0/90 (0)	3/46 (7)	0,07 [0,004; 1,40]	-0,07 [-0,14; 0,01]	0,037
Niewyrównana marskość wątroby	0/90 (0)	0/46 (0)	0 vs 0	ND	bd
SAE z podziałem na poszczególne zdarzenia					
Niestabilna dusznica	1/90 (1)	0/46 (0)	1,55 [0,06; 37,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Spontaniczna odma płucna	1/90 (1)	0/46 (0)	1,55 [0,06; 37,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Zapalenie płuc	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Choroba Castlemana	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Nieprawidłowości laboratoryjne					
Bilirubina całkowita >3xULN	0/90 (0)	1/46 (2)	0,17 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Podwyższone stężenie bilirubiny	1/90 (1)	7/46 (15)	0,07 [0,01; 0,58]	NNT = 8 [5; 29]	0,002

a) Obliczenia własne przeprowadzone w programie Sophie.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie włączono badań: ENDURANCE-2, -3, -4 oraz MAGELLAN-1 przeprowadzonych w populacji pacjentów z zakażeniem HCV z zastosowaniem glekaprewiru/pibrentaswiru.

Wnioskodawca swoją decyzję uzasadnia schematem odbiegającym od zarejestrowanego (12 tygodniowy schemat leczenia u pacjentów bez marskości wątroby).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badania, które zostały wykluczone z przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jednakże w opinii Agencji niosą one dodatkowe informacje dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji. Powyższe badania uwzględniono ponadto w części oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Maviret w dokumencie rejestracyjnym EMA oraz ChPL Maviret.

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności produktu Maviret na podstawie badań wykluczonych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

- ChPL Maviret oraz EMA 2017

Tabela 52. Badania kliniczne produktu Maviret przeprowadzone u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6

Genotyp (GT)	Badanie kliniczne	Schemat badania
Pacjenci TN iTE bez marskości wątroby		
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) lub placebo (n=100) przez 12 tygodni
GT3	ENDURANCE-3	Maviret przez 8 tygodni (n=157) lub 12 tygodni (n=233) Sofosbuiwir + daklataswir przez 12 tygodni (n=115)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret przez 12 tygodni (n=121)
Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorem NS5A i (lub) IP z marskością wątroby lub bez marskości wątroby		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret przez 12 tygodni (n=66) lub 16 tygodni (n=47)

ENDURANCE-2

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane z placebo, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glekaprewiru/pibrentaswiru u dorosłych pacjentów z przewlekłym

wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 2 bez marskości wątroby, którzy byli nieleczeni lub wcześniej leczeni (IFN lub pegIFN ± RBV lub SOF + RBV ± pegIFN).

Terapia

-ramię A: glecaprewir/pibrentaswir 300 mg/120 mg raz dziennie przez 12 tygodni;
-ramię B: placebo przez 12 tygodni, a następnie glecaprewir/pibrentaswir 300 mg/120 mg przez 12 tygodni.

ENDURANCE-3

Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wielośrodkowe badanie przeprowadzone w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glecaprewiru/pibrentaswiru w porównaniu z produktem z Sofosbuvir podawanym razem z daklataswirem u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 3 u wcześniej nieleczonych pacjentów z bez marskości.

ENDURANCE-4

Jednarmienne badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność glecaprewiru/pibrentaswiru u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem GT4, GT5 lub GT6 bez marskości wątroby, którzy byli nieleczeni przeciw HCV lub uprzednio leczeni (tj. po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN ± RBV, pegIFN ± RBV lub SOF + RBV ± pegIFN).

MAGELLAN-1

Randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki jednoczesnego podawania glecaprewiru/pibrentaswiru z/bez rybawiryny u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem GT1 (część 1 i 2 badania) lub GT4 - GT6 (część 2 badania), u których nie powiodło się stosowanie uprzedniej terapii DAA.

Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby

U 2 256 uczestników badań z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby), którzy byli uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 88); 72,7% nie było uprzednio leczonych; 27,3% było uprzednio leczonych skojarzeniem składającym się z sofosbuwiru, rybawiryny i (lub) peginterferonu; 38,9% miało zakażenie HCV o genotypie 1; 21,1% HCV o genotypie 2; 28,5% - HCV o genotypie 3; 7,9% - HCV o genotypie 4; 3,5% - HCV o genotypie 5-6; 13,9% było w wieku ≥ 65 lat; mężczyźni stanowili 54,8%; 5,5% było rasy czarnej; 12,5% miało marskość wątroby; 4,6% miało ciężkie zaburzenie czynności nerek lub schyłkową chorobę nerek; 20,3% miało wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m²; mediana początkowego miana RNA HCV wynosiła 6,2 log₁₀ IU/ml.

Tabela 8. SVR12 u uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych¹ peginterferonem, rybawiryną i (lub) sofosbuwirem pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 i 6, którzy otrzymali leczenie o zalecanej czasie trwania (połączone dane z badań klinicznych ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 oraz EXPEDITION-1 i -4)

	Genotyp 1 ²	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby					
8 tygodni	99,0% (383/387)	98,0% (193/197)	93,5% (43/46)	100% (2/2)	90,0% (9/10)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0,3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Nawrót ³	0% (0/384)	1,0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Inne ⁴	0,8% (3/387)	1,0% (2/197)	6,5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
SVR12 u pacjentów z marskością wątroby					
12 tygodni	97,0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
Wynik leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12					
VF w czasie leczenia	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Nawrót ³	1,0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Inne ⁴	2,0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

VF (ang. virologic failure) = niepowodzenie wirusologiczne

1. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych PRS (peginterferon/rybawiryna/sofosbuwir) wynosi 35%, 14%, 23%, 0%, oraz 18% odpowiednio dla genotypów 1, 2, 4, 5, i 6. Żaden z uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 5 nie był uprzednio leczony PRS, a 3 uczestników z zakażeniem wirusem o genotypie 6 było uprzednio leczonych PRS.
2. W tym 15 uczestników z występującym jednocześnie zakażeniem HIV-1 (leczeni przez 8 tygodni).
3. Nawrót jest definiowany jak miano RNA HCV ≥ LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.
4. W tym uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Spośród zakażonych wirusem o genotypie 1, 2, 4, 5 lub 6 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek włączonych do badania EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) osiągnęło SVR12 i u żadnego nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego.

Pacjenci z zakażeniem wirusem o genotypie 3

Skuteczność produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 3, którzy nie byli uprzednio leczeni lub byli uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru, wykazano w badaniach klinicznych

ENDURANCE-3 (uprzednio nieleczeni pacjenci bez marskości wątroby) oraz SURVEYOR-2, część 3 (pacjenci z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i (lub) uprzednio leczeni).

ENDURANCE-3 było częściowo randomizowanym, otwartym, kontrolowanym substancją aktywną badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów. Uczestnikom badania przydzielono losowo (2:1) leczenie produktem Maviret przez 12 tygodni lub leczenie skojarzone sofosbuwirem i daklataswirem przez 12 tygodni. Następnie, badanie zawierało trzecie ramię (nierandomizowane), w którym stosowano produkt Maviret przez 8 tygodni. SURVEYOR-2, część 3 było otwartym badaniem, w którym uprzednio leczonym pacjentom bez marskości wątroby losowo przydzielano leczenie przez 12 tygodni lub przez 16 tygodni. Ponadto, badanie oceniało skuteczność produktu Maviret u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i zakażeniem wirusem o genotypie 3 w dwóch dedykowanych ramionach leczenia, w których stosowano leczenie przez 12 tygodni (wyłącznie uprzednio nieleczeni pacjenci) i przez 16 tygodni (wyłącznie uprzednio leczeni pacjenci). Spośród uprzednio leczonych pacjentów, u 46% (42/91) nieskuteczne było leczenie stosowanym uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir.

Tabela 9. SVR12 u uprzednio nieleczonych, zakażonych wirusem o genotypie 3 pacjentów bez marskości wątroby (ENDURANCE-3)

	Maviret 8 tygodni N=157	Maviret 12 tygodni N=233	SOF+DCV 12 tygodni N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
SVR	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia -1,2%; 95% przedział ufności (-5,6% do 3,1%)		
	Różnica wynikająca z zastosowanego leczenia -0,4%; 97,5% przedział ufności (-5,4% do 4,6%)		
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Nawrót ¹	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Inne ²	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

1. Nawrót jest definiowany jako miano RNA HCV \geq LLOQ po odpowiedzi na koniec leczenia u uczestników, którzy ukończyli leczenie.

2. W tym uczestnicy, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, nie zgłosili się na badania kontrolne lub nastąpiło wycofanie uczestnika z badania.

Badania u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby lub bez wyrównanej marskości wątroby, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami proteazy NS3/4A i (lub) NS5A

Oprócz powyższych badań, przeprowadzono badanie u pacjentów po niepowodzeniu leczenia DAA (NS3 / 4A i NS5A), z których około 30% miało marskość wątroby (**MAGELLAN-1**). Pacjenci włączeni do badania byli w przeszłości uprzednio leczeni schematami opartymi na inhibitorach NS3/4A (PTV/r, SMV, ASV, TVR, BOC) i (lub) NS5A (DCV, LDV, OBV). Badanie dotyczyło w przeważającej mierze pacjentów zakażonych genotypem 1 (dodatkowo 4 pacjentów z genotypem 4). Pacjenci byli leczeni przez 12 lub 16 tygodni. U osób uprzednio eksponowanych tylko na NS3 / 4A (n=38) nie było żadnych niepowodzeń wirusologicznych, natomiast u pacjentów tylko NS5A (n=38) wystąpiły 3 niepowodzenia, a u osób eksponowanych na działanie obu klas (n = 37) wystąpiło 7 niepowodzeń wirusologicznych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Maviret

Działania niepożądane - podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Maviret

Oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Maviret u leczonych przez 8, 12 lub 16 tygodni pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) dokonano na podstawie badań fazy II i III w przybliżeniu u 2 300 uczestników.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) były bóle głowy i uczucie zmęczenia. Ciężkie działania niepożądane (przemijający napad niedokrwienny) wystąpiły u mniej niż 0,1% uczestników leczonych produktem Maviret. Odsetek uczestników leczonych produktem Maviret, którzy ostatecznie zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,1%. Ogólnie, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u uczestników z marskością wątroby były porównywalne do obserwowanych u uczestników bez marskości wątroby.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($> 1/10$), często ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4. Działania niepożądane stwierdzone w związku z leczeniem produktem Maviret

Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Biegunka, nudności
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Często	Astenia

Źródło: ChPL Maviret

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Maviret u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 4 lub stadium 5, w tym pacjenci dializowani) i z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypach 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) oceniano u 104 pacjentów (EXPEDITION-4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: świąd (17%) i uczucie zmęczenia (12%).

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej dwa razy większe niż górna granica normy (GGN) zaobserwowano u 1,3% uczestników badań i było ono związane z hamowaniem przez glekaprewir transporterów i metabolizmu bilirubiny. Zwiększenie stężenia bilirubiny było bezobjawowe, przemijające i zwykle występowało we wczesnej fazie leczenia. Było to głównie zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej, i nie wiązało się ze zwiększeniem aktywności AlAT. Hiperbilirubinemię bezpośrednią odnotowano u 0,3% uczestników badań.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Nie oceniano dotąd bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Maviret u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Stosując w tej populacji leczenie produktem Maviret zgodnie z zalecanym dawkowaniem należy się kierować oceną potencjalnych korzyści i ryzyka u danego pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Pacjenci, u których uprzednio stosowany schemat leczenia zawierający inhibitor NS5A i (lub) inhibitor NS3/4A był nieskuteczny

Pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (oraz bardzo ograniczoną liczbę zakażonych wirusem o genotypie 4), u których wcześniejsze leczenie schematami mogącymi powodować oporność na glekaprewir i pibrentaswir było nieskuteczne, oceniano w badaniu MAGELLAN-1. Ryzyko niepowodzenia, jak oczekiwano, było największe u osób narażonych na obydwie klasy leków. Nie ustalono algorytmu uwzględniającego oporności, pozwalającego na przewidzenie ryzyka niepowodzenia leczenia zależnie od oporności wyjściowej. W badaniu MAGELLAN-1, u pacjentów, u których powtórne leczenie z użyciem glekaprewiru i pibrentaswiru było nieskuteczne, na ogół stwierdzano kumulację oporności na obydwie klasy leków. Nie ma dostępnych danych odnośnie powtórnego leczenia pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 2, 3, 5 lub 6. Produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Podawanie w skojarzeniu z kilkoma innymi produktami leczniczymi wymienionymi w punkcie 4.5 dokumentu ChPL Maviret nie jest zalecane.

Laktoza

Produkt Maviret zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania GLE/PIB

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania GLE/PIB. 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).

Zarówno EMA, jak i FDA informują o ryzyku reaktywacji wirusa HBV podczas stosowania terapii GLE/PIB. Dotyczy to pacjentów z koinfekcją HCV/HBV, którzy otrzymywali terapię DAA przeciwko HCV, ale nie otrzymywali terapii antywirusowej przeciwko HBV. W tej populacji odnotowano przypadki niewydolności wątroby, nadostrego zapalenia wątroby, a także zgonu. Ryzyko reaktywacji HBV może być zwiększone u pacjentów przyjmujących niektóre leki immunosupresyjne lub chemioterapeutyki. Oba dokumenty zalecają wykonanie testów w kierunku HBV (oznaczenie HBsAg oraz anty-HBc) przed rozpoczęciem leczenia produktem GLE/PIB, a u pacjentów z serologicznym dowodem na zakażenie HBV – monitorowanie objawów zapalenia wątroby lub reaktywacji HBV w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 9 badań eksperymentalnych (w tym 4 RCT) oceniających schemat GLE/BIP. W jednym z badań RCT w sposób bezpośredni porównano ocenianą technologię podawaną w schemacie 8-tygodniowego leczenia (GLE/PIB 8 tyg.) względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT2 HCV, bez marskości wątroby. Żadne inne badanie nie pozwalało na bezpośrednie porównania GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi, nie odnaleziono również dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie formalnego ilościowego porównania pośredniego pomiędzy technologiami.

Z tego powodu, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego (zestawienie wyników) w oparciu o badania, w których dana technologia była oceniana przynajmniej w jednym ramieniu.

Większość badań RCT dla GLE/PIB opublikowano w postaci doniesień konferencyjnych, które zawierały ograniczone informacje dotyczące stosowanej metody randomizacji.

Skuteczność kliniczna GLE/PIB

Podstawowa, 8-tygodniowa terapia GLE/PIB, stosowana u pacjentów bez marskości wątroby prowadziła do uzyskania SVR12 u:

- 99% zakażonych GT1 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 98% zakażonych GT2 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 97% nowo zdiagnozowanych pacjentów zakażonych GT3 HCV,
- 93% zakażonych GT4 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 11/12 chorych zakażonych GT5/6 HCV.

Schemat 12-tygodniowego podawania GLE/PIB, stosowany u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, prowadził do uzyskania SVR12 u 99% chorych zakażonych GT1, 98% zakażonych GT2 HCV, oraz u wszystkich chorych z infekcją GT4–6 HCV. W subpopulacji pacjentów z zakażeniem GT3 HCV schemat GLE/PIB 12 tyg. podawany u osób z wyrównaną marskością wątroby, niepoddawanych uprzedniemu leczeniu przeciwwirusowemu przyczynił się do uzyskania SVR12 u 97% badanych. W podgrupie pacjentów zakażonych GT3 HCV, u których wcześniejsza terapia okazała się nieskuteczna, zastosowano schemat 16-tygodniowy, który umożliwił uzyskanie SVR12 u 96% i 94% pacjentów, odpowiednio bez i z wyrównaną marskością wątroby.

Brak jest aktualnie badań bezpośrednio porównujących GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w subpopulacjach pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, a także brak jest badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej.

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB względem aktywnego komparatora możliwe było jedynie dla schematu GLE/PIB stosowanego 8 tyg., dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem SOF + RBV 12 tyg. (CERTAIN-2) u pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV. Badanie CERTAIN-2 ukierunkowane było na wykazanie, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. *jest nie gorsza* od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg. Zastosowanie terapii GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. przyczyniło się do uzyskania SVR12 u numerycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. Zgodnie z autorami badania, wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. *jest nie gorsza* od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg.

Reasumując, nie przedstawiono badań randomizowanych dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi. Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższymi wynikami analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.

Schemat GLE/PIB 12 tyg. oceniany był dodatkowo w populacjach szczególnych – u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym hemodializowanych) oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki i/lub wątroby, w których odsetek SVR12 wynosił po 98%.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie terapii GLE/PIB powodowało wystąpienie AE ogółem u 60–77% pacjentów. AE związane z leczeniem w trakcie terapii GLE/PIB 8 tyg. i GLE/PIB 12 tyg. raportowano odpowiednio u 21% i 25% badanych.

GLE/PIB w schemacie 8-tygodniowym u chorych bez marskości wątroby charakteryzował się najniższym odsetkiem AE ogółem w porównaniu ze schematami 12- i 16-tygodniowymi (60% vs 71–77%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy (13–18%) i zmęczenie (11–34%).

Badanie RCT rekrutujące chorych z zakażeniem GT2 HCV bez marskości wątroby wykazało, że schemat GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z terapią SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg. charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem (48% vs 76%), a także AE związanych z przyjmowaną terapią (18% vs 50%), anemii (0% vs 35%), hiperurykემii (0% vs 7%), oraz podwyższonego stężenia bilirubiny

(1% vs 15%). GLE/PIB 8 tyg. nie zwiększał ryzyka żadnego z ocenianych zdarzeń w porównaniu z SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono systematycznych opracowań wtórnych zawierających ocenę terapii GLE/PIB.

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 Maviret® (glekaprewir/pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV”.

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje i populacja

Terapia glekaprewir/pibrentaswir w ramach wnioskowanego programu lekowego „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)*” stosowana jest zgodnie z zapisami ChPL w populacji pacjentów z HCV z genotypem 1-6 z wyrównaną funkcją wątroby. Zalecany czas trwania leczenia terapią glekaprewir/pibrentaswir uzależniony jest od genotypu HCV, obecności marskości wątroby i wcześniej zastosowanego leczenia. Szczegóły dotyczące długości dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych subpopulacjach

Pacjenci uprzednio nieleczeni		
Genotyp	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Genotyp 1-6	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci, u których uprzednie leczenie PegIFN + RBV \pm SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne		
Genotyp 1, 2, 4–6	8 tygodni	12 tygodni
Genotyp 3	16 tygodni	16 tygodni
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby		
Genotyp 1-6	\geq 12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PegIFN + RBV \pm SOF lub SOF+RBV)	

W poniższej tabeli zestawiono komparatory dla terapii glekaprewir/ pibrentaswir.

Tabela 54. Schemat i długość leczenia dla technologii alternatywnych

Genotyp	Schemat leczenia	Czas trwania terapii
Genotyp 1	LDV/SOF (HARVONI)	8/12/24 tyg.
	LDV/SOF + RBV (HARVONI)	12 tyg.
Genotyp 1a/1b	GZR/EBR (ZAPATIER)	12 tyg.
Genotyp 1a	GZR/EBR + RBV (ZAPATIER)	16 tyg.
Genotyp 1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV (VIEKIRAX/EXVIERA)	12/24 tyg.
Genotyp 1a	OBV/PTV/r + DSV (VIEKIRAX/EXVIERA)	8/12 tyg.
Genotyp 1b	DCV+ASV	do 24 tyg.
Genotyp 2	SOF + RBV (SOVALDI)	12/24 tyg.

Genotyp 3	SOF + RBV (SOVALDI)	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12/24 tyg.
	DCV + SOF (DAKLINZA + SOVALDI)	12 tyg.
Genotyp 4	SOF + RBV (SOVALDI)	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12/24 tyg.
	GZR/EBR / GZR/EBR + RBV	12/16 tyg.
	OBV/PTV/r + RBV (VIEKIRAX)	12 tyg.
Genotyp 5-6	SOF + RBV	24 tyg.
	SOF + PegIFN α + RBV	12/24 tyg.

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 pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Dożywotni

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Długość cyklu wynosi 1 rok. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do jednego z pięciu stanów ze względu na stadium zaawansowania włóknienia wątroby: „F0 (Mild, Chronic HCV)”, „F1 (Mild, Chronic HCV)”, „F2 (Moderate, Chronic HCV)”, „F3 (Moderate, Chronic HCV)”, „Compesated Cirrhosis, Chronic HCV”. Zgodnie z danymi z badań klinicznych pacjenci, którzy uzyskali SVR po leczeniu przeciwwirusowym, przechodzą do jednego z trzech stanów:

- trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjentów z łagodnym zwłóknieniem wątroby: „SVR, History of Mild (F0-F1)”,
- trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjentów z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: „SVR, History of Moderate (F2-F3)”,
- trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: „SVR, History of Compesated Cirrhosis”.

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 rycinie 1.

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 Markowa wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

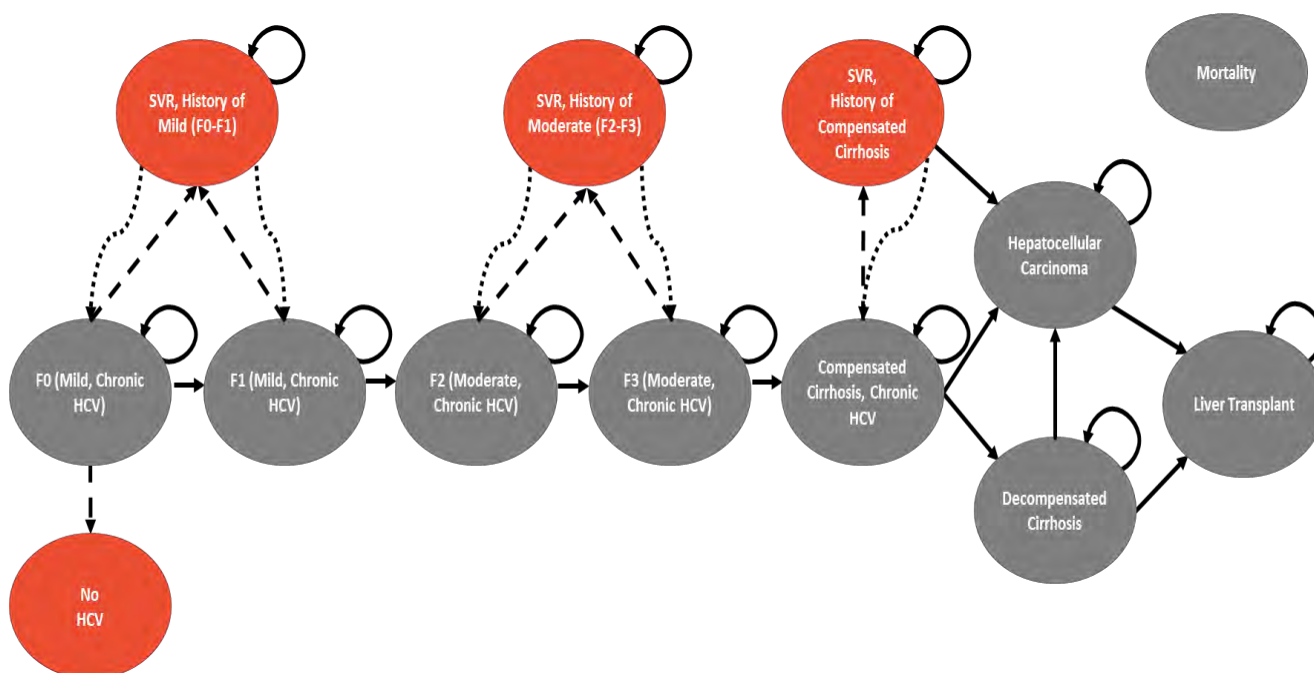
1. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z łagodnym zwłóknieniem wątroby („SVR, History of Mild F0-F1”),
2. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby („SVR, History of Moderate F2-F3”),
3. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjenta z wyrównaną marskością wątroby („SVR, History of Compesated Cirrhosis”),
4. Brak HCV – „No HCV”,
5. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta z łagodnym zwłóknieniem wątroby („F0 Mild, Chronic HCV”),
6. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta z łagodnym zwłóknieniem wątroby („F1 Mild, Chronic HCV”),

7. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby („F2 Moderate, Chronic HCV”),
8. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjenta z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby („F3 Moderate, Chronic HCV”),
9. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (CC – „Compesated Cirrhosis, Chronic HCV”),
10. Niewyrównana marskości wątroby (DC – „Decompensated Cirrhosis”),
11. Rak wątrobowokomórkowy (HCC – „Hepatocellular carcinoma”),
12. Przeszczep wątroby – „Liver Transplant”
13. Zgon – „Mortality”.

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 z wyjątkiem stanów zdrowia DC, HCC i LT
- W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wystąpienia następujących działań niepożądanych: anemia, wysypka, neutropenia, trombocytopenia.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość przerwania leczenia tylko z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów przerywający leczenie przyjęto na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy (Rozdział 3.3.2 Czas trwania leczenia / przerywanie terapii).
- Dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź SVR ze stanu łagodna i umiarkowana marskość wątroby przyjęto, że nie będzie następować dalsza progresja choroby (rycina 1).
- W modelu uwzględniono możliwości wystąpienia nawrotu wirusa.
- W ocenianym modelu prawdopodobieństwo spontanicznej remisji choroby (przejście do stanu: „No HCV”) jest równe 0.
- 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 (rycina 1).
- Ryzyko zgonu pacjenta w stanach modelu (brak marskości, wyrównana marskość wątroby) przyjęto jak w populacji ogólnej w Polsce. Natomiast w stanach: DC, HCC, LT ryzyko oszacowano niezależnie na podstawie danych z długoterminowych badań.

Rycina poniżej przedstawia schemat zasadniczej części modelu.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów (rozkład włóknienia wątroby, rozkład genotypu, historia leczenia) zaczerpnięto z rejestrów dostarczonych przez wnioskodawcę EpiTer-1/ EpiTer-2 oraz na podstawie uśrednionych wartości z odnalezionych rejestrów i badań (wiek, odsetek mężczyzn, masa ciała).

Szczegółowe dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.1. Charakterystyka populacji”.

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, stopień zwłóknienia wątroby (NC – brak marskości wątroby, CC – marskość wątroby) oraz historię leczenia (TN – nieleczeni, TE – leczeni).

Szczegółowe dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.2. Efektywność interwencji”.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały koszty tj. koszty terapii przeciwwirusowej (Maviret (GLE/PIB), Sovaldi (SOF), Harvoni (LDV/SOF), Viekirax (OBV/PTV/r), Exviera (DSV), Daklinza (DCV), Sunvepra (ASV), Rebetol, Copegus (RBV), Zepatier (GZR/EBR), Pagasys (PegIFN α), koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych i koszty stanów zdrowia.

Koszty leków bez uwzględnienia RSS (Viekirax, Exviera, Zepatier, Harvoni, Sovaldi, Daklinza, Sunvepra, rybawiryna, interferon pegylowany) zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r. oraz na podstawie komunikatu DGL i danych z przetargów w wariantach z RSS. Ceny preparatu Maviret uzyskano od wnioskodawcy. Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia szacowano na podstawie katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.). Koszty porównywanych schematów przedstawiono w tabeli 55.

Tabela 55. Całkowite koszty leków poszczególnych terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Terapia	Czas trwania terapii	Całkowity koszt leków [PLN]	
		Z RSS	Bez RSS
GLE/PIB	8 tygodni		
	12 tygodni		
	16 tygodni		
OBV/PTV/r + DSV	8 tygodni	26 000,00	122 642,68
	12 tygodni	39 000,00	183 964,02
OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 tygodni	39 000,00	183 964,02
	24 tygodnie	78 000,00	367 928,04
OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni	35 850,00	169 246,89
LDV/SOF	8 tygodni	27 618,39	147 420,00
	12 tygodni	41 427,58	221 130,00
	24 tygodnie	82 855,17	442 260,00
LDV/SOF + RBV	12 tygodni	46 796,19	226 036,49
GZR/EBR	12 tygodni	23 399,46	144 272,55
GZR/EBR + RBV	16 tygodni	38 005,18	199 169,30
DCV + ASV	24 tygodnie	45 744,13	285 331,92

DCV + SOF	12 tygodni	64 782,97	339 975,48
SOF + RBV	12 tygodni	47 285,99	202 684,61
	16 tygodni	63 047,99	270 246,14
	24 tygodnie	94 571,99	405 369,21
SOF + PegIFNα + RBV	12 tygodni	50 455,18	207 522,00
	24 tygodnie	100 910,37	415 044,00

Koszty działań niepożądanych (anemia, trombocytopenia, neutropenia, wysypka) określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 73/2017/DSOZ i 62/2017/DSOZ oraz statystyk JGP (<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>). W scenariuszu podstawowym uwzględniono tylko możliwość wystąpienia: anemii i wysypki, pozostałe koszty działań niepożądanych (neutropenii, trombocytopenii) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Koszty stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (patrz rycina 1 - rozdział „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy”) ustalono w oparciu o dane z publikacji Kaczor 2012.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów działań niepożądanych i stanów zdrowia przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.7. 4 Koszty stanów zdrowia”.

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 α 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.

W wariacie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zmian wartości użyteczności związanych z leczeniem

Tabela 56. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z WZW C - dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 (scenariusz 8a)	Pol 2015 (scenariusz b)
F0	0,77	0,76	0,82
F1	0,77	0,76	0,82
F2	0,66	0,76	0,78
F3	0,66	0,76	0,67
F4	0,55	0,74	0,67
SVR F0-F1	0,82	0,83	0,95
SVR F2-F3	0,72	0,83	0,85
SVR F4	0,605 ^a	0,81 ^b	0,85
DC	0,45	0,66	0,51
HCC	0,45	0,65	0,51
Przeszczep	0,45	0,69	0,46
Po przeszczepie	0,67	0,69	0,8

a) w pracy Wright 2006 nie uwzględniono użyteczności dla tego stanu zdrowia; wzrost użyteczności związany z uzyskaniem SVR ze stanu F0-F1 wynosi 0,05 oraz ze stanu F2-F3 wynosi 0,06 (średnio 0,055) i na tej podstawie obliczono wzrost użyteczności ze stanu F4 po uzyskaniu SVR ($0,55 + 0,055 = 0,605$);

b) w pracy Chong 2003 nie uwzględniony był podział na stany SVR F0-F3 oraz SVR F4, różnica w użyteczności między stanami F0-F3 a SVR wynosi 0,07, ten wzrost użyteczności zastosowano dla stanu SVR F4 ($0,74 + 0,07 = 0,81$)

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu składającego się ze stanów zdrowia uwzględniających poszczególne etapy przebiegu WZW C oraz długoterminowych powikłań. Ewentualne ograniczenia dostosowywanego modelu, np. w zakresie możliwych przejść pomiędzy stanami zdrowia przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane w zakresie skuteczności poszczególnych schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie, rozumianej jako uzyskanie odpowiedzi SVR12 przyjęto zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami

analizy ekonomicznej. W szczególności brak jest badań, na podstawie których możliwe było porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji względem uwzględnionych komparatorów, zaś wyniki w zakresie skuteczności schematów leczenia ustalono na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Tym samym nie przeprowadzono porównania dla uzyskiwanych efektów klinicznych opartego na pomiarze względnej efektywności. Należy przy tym zaznaczyć, że ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o możliwie najszerzy zestaw danych spełniających kryteria włączenia ustalone w ramach analizy klinicznej (ang. best available evidence).

- Dane w zakresie bezpieczeństwa poszczególnych schematów uwzględnionych w niniejszej analizie, przyjęto zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami analizy ekonomicznej. W większości z badań klinicznych wyróżniane są najczęściej występujące działania niepożądane (np. występujące u co najmniej 10% kohorty). Ponadto w praktyce klinicznej może wystąpić przerywanie leczenia z innych powodów niż występowanie działań niepożądanych. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii przeciwwirusowych ewentualnie niedoszacowanie lub przeszacowanie występowania działań niepożądanych jak i przerywania terapii będzie mieć znikomy wpływ na wyniki oszacowań ekonomicznych.
- Zgodnie z przyjętą metodyką w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy dla porównania Maviret vs produkt leczniczy oraz Maviret vs uśredniona terapia (analiza cen progowych). W tym celu wykorzystano dane dotyczące rozpowszechnienia leków i schematów leczenia opracowane m.in. w ramach analizy BIA oraz na podstawie danych z rejestru EpiTer-2. Wszelkie ograniczenia analizy BIA w tym zakresie są zatem ograniczeniami dla uzyskanych ogólnych wyników analizy ekonomicznej. Ponadto dane z rejestru EpiTer-2 pochodzą z materiałów konferencyjnych – na czas zakończenia prac nad analizą brak jest pełnej publikacji do badania.
- Zgodnie z odnalezionymi badaniami i rejestrami w ostatnich latach charakterystyka polskiego pacjenta z WZW C (poziom włóknienia wątroby, wiek, odsetek wcześniej leczonych) rozpoczynającego leczenie przeciwwirusowe zmieniała się. W najbliższych latach prawdopodobne jest, że charakterystyka ta nadal będzie się zmieniać, jednakże nie sposób przewidzieć kierunku oraz szybkość tych zmian. Ponadto w analizie ekonomicznej przyjęto, że charakterystyka pacjentów leczonych po raz pierwszy jak i wcześniej leczonych jest taka sama ze względu na wiek i poziom włóknienia wątroby. Przyjęto również, że charakterystyka pacjentów jest taka sama bez względu na genotyp wirusa.
- Prawdopodobieństwa progresji choroby do poszczególnych stanów zdrowia (w tym prawdopodobieństwo zgonu) określono w oparciu o dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Zidentyfikowane źródła danych w większości dotyczą pacjentów z przewlekłym WZW C w krajach innych niż Polska. Różnice w dostępie do leczenia oraz opieki zdrowotnej pomiędzy krajami mogą wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Ponadto odnalezione dane nie pozwoliły na zróżnicowanie tempa naturalnej progresji choroby pomiędzy chorych z poszczególnymi genotypami wirusa. Wyniki badania Kanwal 2014 wskazują, że progresja u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3 może przebiegać szybciej niż u innych chorych.
- Nie odnaleziono polskich badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie wartości użyteczności stanów zdrowia. W związku z tym wykorzystano wartości uzyskane w badaniach zagranicznych.
- W wariancie analizy z uwzględnieniem RSS ceny preparatów (Harvoni, Sovaldi, Zepatier, Daklinza, Pegasys) przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ. W rzeczywistości ceny te po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszty związane z przebywaniem pacjenta w danych stanie zdrowia określono na podstawie badania kosztowego przeprowadzonego w 2011 roku (za wyjątkiem kosztu przeszczepienia wątroby, gdzie wykorzystano najaktualniejsze dane NFZ). Uwzględnione wartości dostosowano do cen bieżących na podstawie wskaźnika zmian cen związanych ze zdrowiem (w latach 2011-2016). W rzeczywistości koszt ten mógł się zmieniać w inny sposób”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na dużą liczbę porównań w niniejszej analizie weryfikacyjnej zaprezentowano wyniki oceny opłacalności dla porównania terapii GLE/PIB vs produkt leczniczy, bez podziału na genotypy. Wyniki dla szczegółowych porównań, uwzględniających różne czasy trwania terapii oraz szczegółowe subpopulacje pacjentów uwzględniające stopień zwłóknienia wątroby, historię leczenia czy genotyp HCV, dostępne są w pliku excel.

Skuteczność kliniczną porównywanych schematów uzyskano na podstawie porównań pośrednich, przeprowadzonych bez dostosowania.

Wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „5. Wyniki”.

Tabela 57. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii Maviret vs Harvoni w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie		
	GLE/PIB (Maviret)	VEL/SOF (Harvoni)	Różnica GLE/PIB vs VEL/SOF
SVR	99,13%	96,35%	2,78%
QALY	10,41	10,32	0,09
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent			
Koszty leczenia p-wirusowego			
Pozostałe koszty			
Całkowite koszty	194 731 ()	244 286 ()	-49 555 ()
CUR	18 706 ()	23 660 ()	
ICUR [QALY/PLN]	GLE/PIB dominuje		

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię GLE/PIB z VEL/SOF w populacji pacjentów z genotypem 1-6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu z terapią VEL/SOF pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS), terapia GLE/PIB jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS).

Tabela 58. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii Maviret vs Viekirax+/-Exviera w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie		
	GLE/PIB (Maviret)	OBV/PTV/r + DSV (Viekirax+/-Exviera)	Różnica GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV
SVR	99,04%	99,15%	-0,11%
QALY	10,41	10,41	-0,004
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent			
Koszty leczenia p-wirusowego			
Pozostałe koszty			
Całkowite koszty	194 780 ()	205 888 ()	-11 108 ()
CUR	18 715 ()	19 775 ()	
ICUR [QALY/PLN]	2 874 528** (GLE/PIB zdominowana)		

**Interwencja GLE/PIB jest tańsza oraz mniej skuteczna, także uzyskany wyn k należy interpretować jako oszczędności za utracone QALY;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię GLE/PIB z OBV/PTV/r + DSV w populacji pacjentów z genotypem 1-6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu z terapią OBV/PTV/r + DSV pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje większy i mniejszy koszty odpowiednio z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Terapia GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią zdominowaną (z uwzględnieniem RSS), natomiast w wariacie bez RSS ICUR dla porównania GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV z perspektywa NFZ + pacjent, wyniósł 2 874 528 QALY/PLN, (co należy interpretować jako oszczędności, związane z zastosowaniem terapii GLE/PIB zamiast OBV/PTV/r + DSV, wynoszące 2 874 528 PLN za utracone QALY).

Tabela 59. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii Maviret vs Zepatier w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie		
	GLE/PIB (Maviret)	GZR/EBR (Zepatier)	Różnica GLE/PIB vs GZR/EBR
SVR	99,04%	95,9%	3,14%
QALY	10,41	10,31	0,09
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent			
Koszty leczenia p-wirusowego			
Pozostałe koszty			
Całkowite koszty	194 780 ()	171 589 ()	23 191 ()
CUR	18 715 ()	16 637 ()	
ICUR [QALY/PLN]	246 906 ()		

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię GLE/PIB z GZR/EBR w populacji pacjentów z genotypem 1-6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu z terapią GZR/EBR pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

Oszacowany ICUR dla porównania GLE/PIB vs GZR/EBR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywa NFZ + pacjent: () z RSS i 246 906 bez RSS.

Tabela 60. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii Maviret vs Daklinza (z ASV/SOF) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie					
	GLE/PIB (Maviret)	DCV + ASV (Daklinza+ ASV)	Różnica GLE/PIB vs DCV + ASV	GLE/PIB (Maviret)	DCV + SOF (Daklinza+ Sovaldi)	Różnica GLE/PIB vs DCV + SOF
SVR	99,13%	86,82%	12,31%	95,92%	97,53%	-1,62%
QALY	10,41	10,04	0,37	11,74	11,79	-0,05
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent						
Koszty leczenia p-wirusowego						
Pozostałe koszty						
Całkowite koszty	194 731 ()	314 548 ()	-119 817 ()	233 081 ()	351 480 ()	-118 400 ()
CUR	18 706 ()	31 322 ()		19 850 ()	29 819 ()	
ICUR [QALY/PLN]	GLE/PIB dominuje			2 625 827** ()**		

**Interwencja GLE/PIB jest tańsza oraz mniej skuteczna, także uzyskany wynik należy interpretować jako oszczędności za utracone QALY;

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię GLE/PIB z DCV + ASV/SOF w populacji pacjentów z genotypem 1-6.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu z terapią DCV + ASV pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania terapii GLE/PIB z terapią DCV + SOF uzyskano większy efekt zdrowotny oraz mniejszy koszt (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

Terapia GLE/PIB vs DCV + ASV z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania GLE/PIB vs DCV + SOF, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywy NFZ + pacjent: 2 625 827 bez RSS i [] z RSS (co należy interpretować jako oszczędności, związane z zastosowaniem terapii GLE/PIB zamiast DCV + SOF, wynoszące 2 625 827 bez RSS i [] z RSS za utracone QALY).

Tabela 61. Zestawienie kosztów całkowitych i konsekwencji zdrowotnych dla porównania terapii Maviret vs Sovaldi (SR/SPR) w dożywnym horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Porównanie pośrednie					
	GLE/PIB (Maviret)	SR (Sovaldi)	Różnica GLE/PIB vs SR	GLE/PIB (Maviret)	SPR (Sovaldi)	Różnica GLE/PIB vs SPR
SVR	95,86%	83,49%	12,38%	95,84%	92,72%	3,12%
QALY	10,31	9,93	0,38	10,31	10,21	0,1
Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent						
Koszty leczenia p-wirusowego	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Pozostałe koszty	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Całkowite koszty	241 698 ([])	435 714 ([])	-192 319 ([])	242 178 ([])	237 619 ([])	4 559 ([])
CUR	23 434 ([])	43 878 ([])		23 482 ([])	23 271 ([])	
ICUR [QALY/PLN]	GLE/PIB dominuje			44 427 ([])		

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących terapię GLE/PIB z SR/SPR w populacji pacjentów z genotypem 1, 3, 4, 5, 6. Odnaleziono jedno badanie RCT (CERTAIN-2) porównujące GLE/PIB (8 tygodni) z schematem SR12. Badanie obejmowało tylko populację pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu z terapią SR pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania terapii GLE/PIB z terapią SPR uzyskano większy efekt zdrowotny oraz większy koszt (z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS).

Terapia GLE/PIB vs SR z perspektywa NFZ + pacjent, jest terapią dominującą (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). Natomiast w przypadku porównania GLE/PIB vs SPR, ICUR wyniósł [PLN/QALY] z perspektywy NFZ + pacjent: 44 427 bez RSS i [] z RSS.

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 prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy zostały przedstawione w poniższej tabeli. W AK wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem, w związku z czym wyznaczono także współczynniki CUR.

² 134 514 PLN

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 62. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent), w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

	Cena zbytu netto	
	ICUR	CUR
GLE/PIB (Maviret) vs terapia uśredniona		75 911,80 ()
GLE/PIB vs VEL/SOF		80 404,31 ()
GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV		65 621,92 ()
GLE/PIB vs GZR/EBR		53 714,68 ()
		109 481,58 ()
GLE/PIB vs DCV + SOF		94 276,08 ()
GLE/PIB vs SR		122 317,48 ()
GLE/PIB vs SPR		60 976,17 ()

Cena zbytu netto produktu leczniczego Maviret, zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi ()

Szczegółowe wyniki analizy progowej z uwzględnieniem podziału na subpopulacje (genotyp wirusa, poziom włóknienia i wcześniejsze leczenie) oraz rodzaj komparatora znajduje się w analizie wnioskodawcy w rozdziałach „5.3. Wyniki dla porównania Maviret vs uśredniona terapia”.

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca przedstawił jedno randomizowane badania kliniczne CERTAIN-2 porównujące terapię GLE/PIB (8-tygodni) z terapią SR12 w populacji pacjentów z GT2 HCV bez marskości wątroby, jednak w badaniu CERTAIN-2 nie wykazano wyższości terapii GLE/PIB (8-tygodni). Dla pozostałych analizowanych subpopulacji (genotyp 1,3,4,5,6) nie przedstawiono badań randomizowanych dowodzących wyższości terapii GLE/PIB nad terapią alternatywną, w związku z powyższym w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla wszystkich przedstawionych porównań terapii GLE/PIB z terapiami alternatywnymi.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

PSA - Wyniki

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.

Tabela 63. Wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – prawdopodobieństwo opłacalności terapii GLE/PIB.

Interwencja	Prawdopodobieństwo opłacalności i wyników uzyskanych w analizie podstawowej	
	z uwzględnieniem RSS	bez RSS
GLE/PIB vs VEL/SOF		100,0% - terapia GLE/PIB dominuje
GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV		40,80% terapia GLE/PIB daje niższe efekty zdrowotne i koszty

		100,0% terapia GLE/PIB kosztowo efektywna
GLE/PIB vs GZR/EBR		100,0% terapia GLE/PIB daje wyższe efekty zdrowotne i koszty 0% terapia GLE/PIB kosztowo efektywna
GLE/PIB vs DCV + ASV		100,0% - terapia GLE/PIB dominuje
GLE/PIB vs DCV + SOF		89,8% terapia GLE/PIB daje niższe efekty zdrowotne i koszty 100,0% terapia GLE/PIB kosztowo efektywna
GLE/PIB vs SR		100,0% - terapia GLE/PIB dominuje
GLE/PIB vs SPR		99,4% terapia GLE/PIB daje wyższe efekty zdrowotne i koszty 93% terapia GLE/PIB kosztowo efektywna

Prawdopodobieństwo uzyskania opłacalności dla terapii GLE/PIB (z uwzględnieniem RSS) wynoszące poniżej 50% zaobserwowano dla następujących porównań:

- GLE/PIB (Maviret) vs OBV/PTV/r + DSV (Viekirax+/-Exviera),
- GLE/PIB (Maviret) vs GZR/EBR (Zepatier).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: horyzont czasowy (scenariusz 1), stopy dyskontowe (scenariusz 2), struktura zwłóknienia wątroby (scenariusz 3), historia leczenia (scenariusz 4a, 4b), wiek pacjentów na wejściu do modelu (scenariusz 5), prawdopodobieństwo progresji choroby (scenariusz 6a, 6b), śmiertelność (scenariusz 7a, 7b), użyteczność stanów zdrowia (scenariusz 8a, 8b), użyteczność związana z leczeniem (scenariusz 9), koszty leczenia działań niepożądanych (scenariusz 10) oraz koszty stanów zdrowia (scenariusz 11a, 11b).

Analizowano scenariusze, w których terapia GLE/PIB z technologii opłacalnej staje się technologią nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita) lub zdominowaną. Analizowano wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS, pozostałe wyniki znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „6.2. Wyniki dla porównań szczegółowych”.

Dla wszystkich przedstawionych porównań żaden z analizowanych scenariuszy nie prowadził do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej (rozumianej jako zmiana z technologii opłacalnej na technologię nieopłacalną lub zdominowaną).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 64. 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 zgodny z zapisami ChPL Maviret
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Komparatory w AE są spójne z komparatorami przyjętymi w pozostałych analizach wnioskodawcy. Patrz uwagi zamieszczone w rozdziale - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?		Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (70 letni). Pacjenci wchodzą do modelu w wieku 54,7 lat i są obserwowani do ukończenia 125. roku życia. W modelu ocenianym przez SMC w 2017 r. (Nr.: 1278/17) modelowanie przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, nie precyzując ile dokładnie lat pacjent pozostaje w modelu. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił oszacowania dla horyzontu czasowego, w którym pacjenci analizowani są w modelu przez 10 kolejnych lat (scenariusz 1).
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	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	W analizie przeprowadzono analizę jednokierunkową i probabilistyczną.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy: „jest ocena opłacalności preparatu Maviret (glekaprevir / pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT.

Model

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Uwzględnione w modelu stany zdrowotne oraz możliwe przejścia między stanami dobrze symulują naturalny przebieg HCV. Struktura modelu jest zbliżona do struktur modeli ekonomicznych dla HCV ocenianych w AOTMiT. Brak możliwości przeprowadzania szczegółowej analizy porównawczej modelu (struktura, dane wejściowe, kluczowe założenia) w odniesieniu do modeli ocenianych przez agencje HTA (SMC, AWTTTC). Dane zawarte w rekomendacjach SMC i AWTTTC są niewystraszające do przeprowadzenia porównania modeli.

Ograniczeniem 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. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu „SVR, History of CC” do stanu „DC”, takie przejście zostało uwzględnione w modelach ekonomicznych dla Harvoni, Olysio i Zepatier (Nr: AOTMiT-OT-4351-19/2015, Nr: AOTMiT-OT-4351-25/2015, Nr: OT.4351.4.2017). Prawdopodobieństwa progresji ze stanu „SVR, History of CC” do „DC” w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR można było oszacować na podstawie badania Petta 2016, Nahon 2017 i Iacobellis 2007.

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 dekompensacji 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 przeżycia.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w modelu ryzyko wystąpienia reinfekcji u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie („SVR, History of Mild”, „SVR, History of Moderate”, „SVR, History of CC”) powołując się na wyniki przeglądu systematycznego Simmons 2016.

Horyzont

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (70-letni). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących terapii bezinterferonowych w HCV.

Według wnioskodawcy różnice w skuteczności ocenianych interwencji (SVR12) 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 albo gdy 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).

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

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 technologiami alternatywnymi), co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych wnioskodawca przyjął wyniki 9 badań oceniających GLE/PIB oraz 69 badań oceniających terapię alternatywne, na podstawie których opracowano zestawienie bezwzględnych wartości efektywności klinicznej. Wnioskodawca przedstawił tylko jedno badanie randomizowane porównujące terapię GLE/PIB z aktualnie refundowanymi komparatorami SR12 (badanie CERTAIN-2). Brak jest aktualnie publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą technologię w wybranych subpopulacjach (genotypem 1, 3, 4, 5, 6), a także brak badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi 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.

Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB u pacjentów z genotypem 2, 3, 5, 6, u których wcześniejsze leczenie innym schematem zawierającym inhibitor NS5A i/lub NS3/4A zakończyło się niepowodzeniem.

Biorąc pod uwagę, że aktualne zapisy programu nie wykluczają powtórzonego włączenia do programu z powodu braku skuteczności wcześniejszej terapii bezinterferonowej oraz refundację terapii bezinterferonowych zawierających inhibitory proteazy NS5A i NS3/4A: (Harvoni (SOF/LDV), Viekirax (OBV/PTV/r), Daklinza (DCV), Zepatier (GZR/EBR), asunaprewir (ASV), Symeprewir (SIM)) nie można wykluczyć sytuacji, w której pacjenci po niepowodzeniu terapii zawierającej NS5A też będą kwalifikowani do leczenia terapią GLE/PIB.

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. W przypadku, gdy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR dla danego schematu wyniósł 100% przyjęto rozkład normalny o średniej równej 1 oraz odchyleniu 0,1.

Analiza wrażliwości

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.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano 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

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach modelu oraz w obliczeniach wnioskodawcy.

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

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji wewnętrznej modelu, została ona przeprowadzona przez zespół (AbbVie's Global Health Economics and Outcomes Research (GHEOR)) tworzący pierwotny model. Ze względu na brak analiz ekonomicznych dla produktu Maviret, walidację konwergencji przeprowadzono w odniesieniu do wyników raportu HTA dla produktu Epclusa ocenianego przez agencję NICE (NICE - TA430 Sofosbuvir - velpatasvir for treating chronic hepatitis C). Po dostosowaniu modelu dla produktu Maviret, polegającym na implementacji /wprowadzeniu parametrów opisujących populację pacjentów z modelu Epclusa, w obu analizach uzyskano zbliżone wartości QALY.

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej modelu, wnioskodawca odniósł się do wyników dwóch badań EpiTer-1 i EpiTer-2, oceniających rzeczywistą skuteczność terapii bezinterferonowych w Polsce stosowanych w ramach programów lekowych.

5.3.4. 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.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej dla analizowanych subpopulacji (HCV o genotypie 1-6) wskazują, że stosowanie schematu GLE/PIB w porównaniu z terapiami:

- VEL/SOF, DCV+ASV i SR, pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS);
- SPR i GZR/EBR, pozwala uzyskać większe efekty zdrowotne oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS);
- OBV/PTV/r + DSV i DCV+SOF, pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (dla porównania z OBV/PTV/r + DSV bez uwzględnienia RSS, natomiast dla porównania z DCV+SOF z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS);
- OBV/PTV/r + DSV pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem RSS).

Wyniki analizy wrażliwości świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej.

W toku przeszukiwania analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla produktu Maviret odnaleziono dwie rekomendacje (AWMSG No: 1917 i SMC No 1278/17). Ze względu na zakres informacji przedstawiony w rekomendacjach w niniejszej analizie odniesiono się do wyników i założeń opisanych w rekomendacji SMC. W raporcie HTA ocenianym przez SMC, analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. Komparator dla GLE/PIB różnił się w zależności od genotypu (GZR/EBR dla genotypu 1 i 4, PegIFN α +RBV i SOF+RBV dla genotypu 2, SOF/VEL dla genotypu 3, SOF+ PegIFN α +RBV dla genotypu 5 i 6). W rekomendacji nie przedstawiono informacji umożliwiających porównanie danych wejściowych z zakresu użyteczności i bezpieczeństwa oraz struktury modelu.

Zgodnie z wynikami zastosowanie terapii GLE/PIB w porównaniu do:

- GZR/EBR (w populacji GT1 TN i TE, NC; GT4 TE CC i NC), SOF+RBV (w populacji GT2 TN i NC; GT2 TE i NC/CC), SOF/VEL (w populacji GT3 TN CC), SOF+INF+RBV (w populacji GT5 TN i TE CC i NC; GT6 TN CC i TE CC/NC) pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty;
- GZR/EBR (w populacji GT1 TN i TE CC; GT4 TN CC), INF+RBV (w populacji GT2 TN CC i NC), SOF+RBV (w populacji GT2 TN CC), SOF/VEL (w populacji GT2 TE NC i CC) pozwala uzyskać większe efekty zdrowotne i generuje większe koszty;
- SOF/VEL (w populacji GT3 TN NC), GZR/EBR (w populacji TN NC), SOF+INF+RBV (w populacji GT6 TN NC) pozwala uzyskać mniejsze efekty zdrowotne i generuje mniejsze koszty.

Podstawowym ograniczeniem opisywanym przez SMC była implementacja do modelu danych o skuteczności klinicznej z porównań naiwnych oraz z badań wykonanych na małych populacjach (subpopulacje GT 4, 5 i 6).

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

„Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, 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 Maviret® (glekaprewir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71”.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażeni wirusem o genotypach od 1 do 6, kwalifikujących się do leczenia Maviret w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Horyzont czasowy analizy

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GLE/PIB w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że GLE/PIB będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową u pacjentów o genotypach 1 do 6.

Struktura i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu

Przyjęto następujące założenia dotyczące struktury rynku w scenariuszu nowym:

- GZR/EBR nie będzie stosowany w populacji docelowej;
- w przypadku pacjentów o genotypie 2, 3, 5, 6 HCV GLE/PIB będzie stosowany przez 100% pacjentów – obecnie dostępna terapia zawierająca SOF jest mniej skuteczna i droższa;
- w przypadku pacjentów o genotypie 1a i 4 HCV GLE/PIB będzie trzecim ze stosowanych preparatów, dlatego założono, że w obu latach analizy Maviret będzie zajmować 33,3% rynku leków przeciwwirusowych;
- w przypadku pacjentów o genotypie 1b HCV GLE/PIB będzie czwartym ze stosowanych preparatów, dlatego założono, że w obu latach analizy Maviret będzie zajmować 25% rynku leków przeciwwirusowych.

Tabela 65. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Genotyp	Scenariusz istniejący							
	OBV/PTV/r+DSV+RBV	OBV/PTV/r+DSV	OBV/PTV/r+RBV	GZR/EBR	LDV/SOF+RBV	DCV+ASV	SOF+RBV + PegIFN α	SOF+RBV
1a	48,72%	-	-	0%	51,28%	-	-	-
1b, F0-F3	-	55,73%	-	0%	41,10%	3,17%	-	-
1b, F4	-	55,73%	-	0%	41,10%	3,17%	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	100%
3	-	-	-	-	-	-	100%	-
4	-	-	42,60%	0%	-	-	57,40%	-
5	-	-	-	-	-	-	100%	-
6	-	-	-	-	-	-	100%	-

Tabela 66. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Genotyp	Terapia	2018	2019
1a	OBV/PTV/r+DSV+RBV	32,48%	32,48%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	34,19%	34,19%
	GLE/PIB	33,33%	33,33%
1b, bez marskości	OBV/PTV/r+DSV	41,79%	41,79%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	30,83%	30,83%
	DCV+ASV	2,38%	2,38%
	GLE/PIB	25,00%	25,00%
1b, z marskością	OBV/PTV/r+DSV	41,79%	41,79%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	30,83%	30,83%
	DCV+ASV	2,38%	2,38%
	GLE/PIB	25,00%	25,00%
2	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%
3	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%
4	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	38,27%	38,27%
	OBV/PTV/r +RBV	28,40%	28,40%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	33,33%	33,33%
5	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%
6	SOF+RBV	0,00%	0,00%

Genotyp	Terapia	2018	2019
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%

Analiza wrażliwości

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 67. Parametry analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2018	2019	Uwagi
Liczebność populacji pacjentów z pWZW C w Polsce (leczeni bezinterferonowo)	Wariant A1 (minimalny)	9 970	9 970	Na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 przy założeniu braku pacjentów leczonych INF oraz przy uwzględnieniu pacjentów nieskutecznie leczonych SOF przed 2018 rokiem
	Wariant A2 (maksymalny)	16 527	18 346	Na podstawie danych sprzedażowych
Rozkład poziomu włóknienia wątroby	Wariant B1	na podstawie publ kacji Pierucuka 2016		
Udział w rynku GLE/PIB	Wariant C1	GLE/PIB w 2018 roku będzie stosowany przez 50% pacjentów o genotypie 2, 3, 5, 6, zaś w 2019 roku przez wszystkich pacjentów		
	Wariant C2	wszyscy pacjenci o genotypie 1 i 4 leczeni będą GLE/PIB		
	Wariant C3	udziały leków w scenariuszu istniejącym i nowym określone na podstawie danych z badania EpiTer-2		
Udział w rynku GZR/EBR	Wariant D1	terapia GZR/EBR przejmie: jedną trzecią rynku - w konsekwencji udział GLE/PIB u pacjentów o genotypie 1a i 4 w scenariuszu nowym wyniesie 25% jedną czwartą rynku - w konsekwencji udział GLE/PIB u pacjentów o genotypie 1b w scenariuszu nowym wyniesie 20%		
Rozpowszechnienie leków w GT1b	Wariant E1	w scenariuszu aktualnym oraz istniejącym u pacjentów o genotypie 1b uwzględniono zasadę centralnego zakupu leków: założono, że u 80% pacjentów z genotypem 1b stosowany będzie GZR/EBR		
Czas trwania terapii	Wariant F1	Uwzględnienie czasów trwania terapii zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej		
Koszty stanów zdrowia	Wariant G1/G2	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej		

Dodatkowe założenia analizy

- dane dotyczące efektywności ocenianej interwencji oraz komparatorów zaczerpnięto z analizy klinicznej wnioskodawcy.
- dane dotyczące czasu trwania terapii uwzględnionymi interwencjami przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.71 i charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych.
- założono, że liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach będzie stała, równa liczbie pacjentów leczonych bezinterferonowo w 2017 roku
- „W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono spadek liczby pacjentów z populacji docelowej leczonych interferonami (szczegółowe obliczenia przedstawiono w kolejnym rozdziale), stąd (w powiązaniu z ww. założeniem o stabilizacji liczby pacjentów leczonych bezinterferonowo) łączna liczebność populacji docelowej w kolejnych latach będzie maleć”.
- „założono, że pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego, włączani są do terapii równomiernie w ciągu roku, tj. na początku każdego cyklu w ciągu roku leczenie rozpoczyna taka sama liczba pacjentów. Długość jednego cyklu w analizie przyjęto jako 4 tygodnie”.
- w analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz. Nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku przerwania czy niepowodzenia leczenia.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w 2018-2019 r. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT1-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C oraz rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Tabela 68. Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w latach 2012-2016

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

Na podstawie raportowanych danych NFZ obliczono, że łącznie w programach lekowych leczenia przewlekłego WZW- C w 2016 roku leczonych było 13 756 chorych. Liczbę pacjentów leczonych bezinterferonowo w roku 2017 wyznaczono przy wykorzystaniu prognozy liniowej na podstawie danych za lata 2012-2016. Ponadto na podstawie danych z publikacji EpiTer-2 dotyczących rozkładu genotypów w HCV, rozkładu stopni zwłóknienia wątroby oraz danych sprzedażowych za 2016 rok wyznaczono rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w scenariuszu nowym i istniejącym (tabela 16 i 17).

Zgodnie z przyjętym założeniem w latach 2018–2019 liczba pacjentów leczona bezinterferonowo nie zmieni się. Wyniki prognozy dla liczby pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ w kolejnych latach

Rok	2017	2018	2019
Całkowita liczba pacjentów leczona w ramach PL B.2 i B.71	14 428	13 478	12 933
W tym liczba pacjentów leczona interferonowo (w programie B.2)	2 226	1 276	732
W tym liczba pacjentów leczona bezinterferonowo (w programie B.71)	12 201	12 201	12 201

Następnie oszacowaną liczbę pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach odniesiono do całkowitej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo otrzymując podział pacjentów na leczonych terapiami interferonowymi oraz bezinterferonowymi.

Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty stanu zdrowia.

Tabela 70. Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy [PLN]		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
GLE/PIB	3 tabl. / dobę			-
GZR/EBR	1 tabl. / dobę	1 949,96	12 022,71	-
LDV/SOF	1 tabl. / dobę	3 452,30	18 427,50	-

SOF/VEL	1 tabl. / dobę	4 825,00	18 852,75	-
OBV/PTV/r	2 tabl. / dobę	2 987,50	14 103,91	-
DSV	2 tabl. / dobę	262,5	1 226,43	-
ASV	-	0,54	0,00	-
SOF	1 tabl. / dobę	3 493,12	16 443,00	-
RBV	1097 mg / dobę		433,47	w skojarzeniu z LDV/SOF
	-		0,00	w skojarzeniu z OBV/PTV/r
PegIFN-α2a	180 µg / tydz.	711,48	850,50	-

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	13 478 min. 9 970* maks. 16 527**	12 933 min. 9 970* maks. 18 346**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	3 772 min. 3 028* maks. 5 066**	3 772 min. 3 028* maks. 5 671**

* liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych za rok 2016; ** założono liniowy wzrost pacjentów na podstawie danych z lat 2012-2016;

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałych schematów bezinterferonowych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	2 353 998 583	2 367 315 260	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałych schematów bezinterferonowych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	2 324 018 131	2 329 603 355	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałych schematów bezinterferonowych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leczenia działań niepożądanych				
Koszty sumaryczne	-29 980 452	-37 711 905		

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją leku Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] PLN w I i [redacted] PLN w II roku refundacji.

Wykazany spadek kosztów płatnika publicznego w wariantcie bez RSS wynika z różnicy kosztów leków Sovaldi i Harvoni przyjętych na podstawie wykazu leków refundowanych w porównaniu do kosztów tych preparatów na podstawie komunikatów DGL NFZ.

W perspektywie wspólnej wydatki różnią się nieznacznie i w wariantcie z RSS wynoszą [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. 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	Rozdział 6.1.2.Dane wejściowe do modelu
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	2 letni horyzont czasowy
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące komparatorów są zgodne w analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Założenie wnioskodawcy o stabilizacji rynku leków bezinterferonowych między innymi na podstawie danych sprzedażowych (od połowy 2016 roku do maja 2017 roku). Dane NFZ przesłane do Agencji pismem DGL.036.87.2017.68704.PD z dnia 30.11.2017 jednoznacznie wskazują na wzrost liczby pacjentów otrzymujących terapie bezinterferonowe w latach 2015 – 2017. Nawet analizując tylko dane za 2016 r. i dane za niepełny rok 2017 (tj. 2017.I-IX) obserwujemy istotny wzrost liczby pacjentów stosujących terapie bezinterferonowe z 9 872 do 11 263.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wariant minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W scenariusz nowym i istniejącym nie uwzględniono w analizie podstawowej udziałów terapii lekiem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) finansowanym ze środków publicznych u pacjentów z genotypem 4, jednak wnioskodawca możliwość stosowania terapii grazoprewir/elbaswir testował w ramach analizy wrażliwości (wariant D).

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia GLE/PIB, które zarówno w opinii Wnioskodawcy jak i Agencji, należy uznać jako niepewne. Potwierdzają to wyniki analizy wrażliwości (wariant C2, rozdział 6.3.2. *Wyniki analiz wrażliwości*), wskazujące na znaczne odchylenia od wariantu podstawowego.

Liczebność pacjentów w latach 2017-2019 została oszacowana na podstawie liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW-C w latach 2012–2016. Podstawowym zastrzeżeniem jest przyjęcie stałej liczby pacjentów leczonych bezinterferonowo w horyzoncie analizy wpływu na budżet, pomimo że dane NFZ nie potwierdzają osiągnięcia stabilizacji rynku terapii bezinterferonowych.

Według danych NFZ, od stycznia do września 2017 leczonych w ramach programu lekowego B71 było 11 263 pacjentów z przewlekłym WZW-C, natomiast wg oszacowań wnioskodawcy w 2017 r. w programie B.71 leczonych ma być 12 201 pacjentów. Zakładając utrzymanie dynamiki wzrostu liczby pacjentów, zaobserwowanej w okresie 2017.I-IX, populacja oszacowana w budżecie wnioskodawcy wydaje się być nieznacznie niedoszacowana. Należy pokreślić, że liczba pacjentów na podstawie NFZ dotyczy wszystkich pacjentów którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast w analizach wnioskodawcy populacja dotyczy pacjentów, którzy dostali pełny cykl leczenia danym lekiem.

Według eksperta klinicznego liczebność chorych z WZW-C z genotypem 1-6 kwalifikująca się do leczenia preparatem Maviret wynosi około 57 000 pacjentów. Oszacowania eksperta wskazały na znaczne niedoszacowanie wartości przedstawionych przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- liczebność populacji pacjentów z pWZW C w Polsce (wariant A);
- rozkład poziomu włóknienia wątroby (wariant B);
- rozpowszechnienie GLE/PIB w populacji docelowej (wariant C);
- rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej (wariant D);
- rozpowszechnienie leków w populacji pacjentów zakażonych GT1b HCV (wariant E);
- czas trwania terapii pozostałymi schematami (wariant F);
- koszty stanów zdrowia (wariant G).

Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości: inkrementalne wydatki płatnika; oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa	-29,98	-37,71		
Wariant A1	-5,93	-51,14		
Wariant A2	-24,50	-30,82		
Wariant B1	-71,12	-85,88		
Wariant C1	-36,82	-40,59		
Wariant C2	-154,60	-201,70		
Wariant C3	-11,05	-17,21		
Wariant D1	3,62	0,89		
Wariant E1	-0,13	1,56		

Wariant F1	-90,74	-120,89		
Wariant G1	-29,89	-37,78		
Wariant G2	-30,10	-38,15		

W analizie wrażliwości najniższe wydatki płatnika publicznego osiągnięto przy testowaniu rozpowszechnienia leków w populacji GT1b według przetargu centralnego, a najwyższe dla 100% udziału GLE/PIB w populacji GT1 i 4 HCV.

Wydatki z perspektywy NFZ związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii zawierały się między -154,6 a -0,13 mln PLN () PLN z RSS) w I roku oraz -201,7 a -1,56 mln PLN () PLN z RSS) w II roku.

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

„Celem analizy wpływu na budżet (ang. budget impact analysis, 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 Maviret (glekaprewir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71”.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GLE/PIB w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że GLE/PIB będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C przez 33,3% pacjentów z populacji o genotypie 1a, 4, przez 25% pacjentów z populacji o genotypie 1b oraz przez 100% pacjentów z populacji o genotypach 2, 3, 5 i 6.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2019. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT1-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Maviret w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 1-6 leczonych bezinterferonowo związany będzie z:

- prognozowanym wzrostem wydatków w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około () PLN w roku 2018 oraz () PLN w roku 2019.
- prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Maviret w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około () PLN w roku 2018 oraz () PLN w roku 2019.

Oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie nieuwzględniającym RSS wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariantcie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Maviret® (glekaprevir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71”. Przedstawione zostało źródło oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem preparatu Maviret® w terapii pacjentów z przewlekłym WZW-C. Źródłem tym będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych.

Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

- 1082.0 Trastuzumabum,
- 1019.0 Fulvestrant,
- 1053.0 Anagrelidum.

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników substancji: trastuzumabum, fulvestrantum oraz anagrelidum, po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego, w ramach tej samej grupy limitowej.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych: 1082.0 *Trastuzumabum*, 1019.0 *Fulvestrant*, 1053.0 *Anagrelidum*,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych: 1082.0 *Trastuzumabum*, 1019.0 *Fulvestrant*, 1053.0 *Anagrelidum* począwszy od 1 stycznia 2018.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej.

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r. obliczono nowe ceny NFZ za opakowanie dla każdego typu odpłatności tych produktów w scenariuszu nowym, które przedstawiono poniżej.

Tabela 74. Ceny NFZ za opakowania leków obecnie i po wprowadzeniu do refundacji pierwszych odpowiedników

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Cena realna – obecnie [PLN]	Cena realna – nowa [PLN]
1082.0 Trastuzumabum	Trastuzumabum	Herceptin	150 mg	1 fiol. a 15 ml	2 334,49	2 109,24
1082.0 Trastuzumabum	Trastuzumabum	Herceptin	600 mg	1 fiol.	6 613,51	5 740,88
1019.0 Fulvestrant	Fulvestrantum	Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	2 663,73	2 126,25
1053.0 anagrelidum	Anagrelidum	Thromboreductin	0,5 mg	100 kaps.	1 421,78	1 088,64

Na podstawie powyżej obliczonych cen NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonej prognozy sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a istniejącym). Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla analizowanych opakowań

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników [PLN]	
			2018	2019
Herceptin	150 mg	1 fiol. a 15 ml	13 741 929,70	11 730 208,56
Herceptin	600 mg	1 fiol.	29 407 271,12	33 783 142,52
Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml+2igły z syst.osł.	7 422 615,27	7 626 145,98
Thromboreductin	0,5 mg	100 kaps.	5 893 904,61	6 096 538,93
Łącznie oszczędności			56 465 720,70	59 236 035,99

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Lucjan Kępa (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych) nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego.

Agencja zwraca uwagę, że zapisy programu lekowego „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)*” nie wyklucza powtórnego włączenia do programu i tym samym umożliwiają włączenie do leczenia GLE/PIB pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych schematów opartych na DAA. W ChPL Maviret podkreślono, że produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. W związku z powyższym należy rozważyć przyjęcie w programie zapisu jednoznacznie wykluczającego możliwość zastosowania leku Maviret u chorych po niepowodzeniu NS3/4A i (lub) NS5A.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1-6 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/>
- 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 06.12.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Maviret*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje (pozytywne warunkowe).

Warunkiem finansowania wnioskowanego produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 76. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Maviret

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych.	Rekomendacja: SMC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Maviret pod warunkiem dostępności w PAS (Patient Access Scheme) lub ceny równej bądź niższej niż w PAS. Uzasadnienie GLE/PIB jest związany z wysokim odsetkiem utrzymującej się supresji wirusologicznej u pacjentów z wszystkimi genotypami przewlekłego zakażenia HCV. Wykazano, że u nieleczonych wcześniej pacjentów z marskością wątroby i zakażeniem genotypem 3, stosowanie GLE/PIB nie było gorsze od stosowania NS5B oraz NS5A
AWMSG 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych.	Rekomendacja: AWMSG rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Maviret pod warunkiem dostępności w WPAS (Wales Patient Access Scheme) lub gdy cena leku jest równa lub niższa niż cena w WPAS.
NICE 2017	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych.	Rekomendacja: GLE/PIB jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, pod warunkiem zapewnienia leku w tej samej cenie lub niższej niż uzgodniona z <i>Commercial Medicines Unit</i> . NICE zaleca, aby decyzje dotyczące leczenia i wydawania decyzji były podejmowane przez wielodyscyplinarne zespoły wdrażane przez <i>NHS England</i> , aby nadać priorytet leczeniu pacjentów z najwyższymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 77. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	100 % refundacji	NIE
Belgia	Brak refundacji	nd.	nd.
Bulgaria	Brak refundacji	nd.	nd.
Chorwacja	Brak refundacji	nd.	nd.
Cypr	Brak refundacji	nd.	nd.
Czechy	Brak refundacji	nd.	nd.
Dania	TAK	100 % refundacji	NIE
Estonia	Brak refundacji	nd.	nd.
Finlandia	TAK	100 % refundacji	NIE
Francja	Brak refundacji	nd.	nd.
Grecja	Brak refundacji	nd.	nd.
Hiszpania	Brak refundacji	nd.	nd.
Holandia	Brak refundacji	nd.	nd.
Irlandia	Brak refundacji	nd.	nd.
Islandia	Brak refundacji	nd.	nd.
Liechtenstein	Brak refundacji	nd.	nd.
Litwa	Brak refundacji	nd.	nd.
Luksemburg	Brak refundacji	nd.	nd.
Łotwa	Brak refundacji	nd.	nd.
Malta	Brak refundacji	nd.	nd.
Niemcy	TAK	100 % refundacji	NIE
Norwegia	Brak refundacji	nd.	nd.
Portugalia	Brak refundacji	nd.	nd.
Rumunia	Brak refundacji	nd.	nd.
Słowacja	Brak refundacji	nd.	nd.
Słowenia	Brak refundacji	nd.	nd.
Szwajcaria	Brak refundacji	nd.	nd.
Szwecja	TAK	100 % refundacji	NIE
Węgry	Brak refundacji	nd.	nd.
Wielka Brytania	TAK	100 % refundacji	NIE
Włochy	Brak refundacji	nd.	nd.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produktu Maviret jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi w tych krajach 100%. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.11.2017, znak PLR.4600.1169.2017.2.KWA (data wpływu do AOTMiT 06.11.2017), 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:

- Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1-6 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

Zgodnie w 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca, jako technologie alternatywne dla ocenianych genotypów uwzględnił następujące schematy:

Genotyp	Schemat leczenia
Genotyp 1	LDV/SOF
	LDV/SOF + RBV
Genotyp 1a/1b	GZR/EBR
Genotyp 1a	GZR/EBR + RBV
Genotyp 1a	OBV/PTV/r + DSV + RBV
Genotyp 1a	OBV/PTV/r + DSV
Genotyp 1b	DCV+ASV
Genotyp 2	SOF + RBV
	SOF + RBV
	SOF + PegIFN α + RBV
Genotyp 3	DCV + SOF
	SOF + RBV
	SOF + PegIFN α + RBV
	GZR/EBR / GZR/EBR + RBV
Genotyp 4	OBV/PTV/r + RBV
	SOF + RBV
	SOF + PegIFN α + RBV
Genotyp 5-6	SOF + RBV
	SOF + PegIFN α + RBV

Wybrane komparatory są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz zapisami obecnie finansowanego programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 9 badań eksperymentalnych (w tym 4 RCT) oceniających schemat GLE/BIP. W jednym z badań RCT w sposób bezpośredni porównano ocenianą technologię podawaną w schemacie 8-tygodniowego leczenia (GLE/PIB 8 tyg.) względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u pacjentów zakażonych GT2 HCV, bez marskości wątroby. Żadne inne badanie nie pozwalało na bezpośrednie

porównania GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi, nie odnaleziono również dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie formalnego ilościowego porównania pośredniego pomiędzy technologiami. Z tego powodu, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego (zestawienie wyników) w oparciu o badania, w których dana technologia była oceniana przynajmniej w jednym ramieniu.

Większość badań RCT dla GLE/PIB opublikowano w postaci doniesień konferencyjnych, które zawierały ograniczone informacje dotyczące stosowanej metody randomizacji.

Skuteczność kliniczna GLE/PIB

Podstawowa, 8-tygodniowa terapia GLE/PIB, stosowana u pacjentów bez marskości wątroby prowadziła do uzyskania SVR12 u:

- 99% zakażonych GT1 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 98% zakażonych GT2 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 97% nowo zdiagnozowanych pacjentów zakażonych GT3 HCV,
- 93% zakażonych GT4 HCV, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- 11/12 chorych zakażonych GT5/6 HCV.

Schemat 12-tygodniowego podawania GLE/PIB, stosowany u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, w tym u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, prowadził do uzyskania SVR12 u 99% chorych zakażonych GT1, 98% zakażonych GT2 HCV, oraz u wszystkich chorych z infekcją GT4–6 HCV. W subpopulacji pacjentów z zakażeniem GT3 HCV schemat GLE/PIB 12 tyg. podawany u osób z wyrównaną marskością wątroby, niepoddawanych uprzedniemu leczeniu przeciwwirusowemu przyczynił się do uzyskania SVR12 u 97% badanych. W podgrupie pacjentów zakażonych GT3 HCV, u których wcześniejsza terapia okazała się nieskuteczna, zastosowano schemat 16-tygodniowy, który umożliwił uzyskanie SVR12 u 96% i 94% pacjentów, odpowiednio bez i z wyrównaną marskością wątroby.

Brak jest aktualnie badań bezpośrednio porównujących GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w subpopulacjach pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, a także brak jest badań pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej.

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB względem aktywnego komparatora możliwe było jedynie dla schematu GLE/PIB stosowanego 8 tyg., dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem SOF + RBV 12 tyg. (CERTAIN-2) u pacjentów zakażonych genotypem 2 HCV. Badanie CERTAIN-2 ukierunkowane było na wykazanie, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. *jest nie gorsza* od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg. Zastosowanie terapii GLE/PIB 8 tyg w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. przyczyniło się do uzyskania SVR12 u numerycznie większego odsetka pacjentów w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. Zgodnie z autorami badania, wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg.

Reasumując, nie przedstawiono badań randomizowanych dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi. Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.

Schemat GLE/PIB 12 tyg. oceniany był dodatkowo w populacjach szczególnych – u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym hemodializowanych) oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki i/lub wątroby, w których odsetek SVR12 wynosił po 98%.

Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie terapii GLE/PIB powodowało wystąpienie AE ogółem u 60–77% pacjentów. AE związane z leczeniem w trakcie terapii GLE/PIB 8 tyg. i GLE/PIB 12 tyg. raportowano odpowiednio u 21% i 25% badanych.

GLE/PIB w schemacie 8-tygodniowym u chorych bez marskości wątroby charakteryzował się najniższym odsetkiem AE ogółem w porównaniu ze schematami 12- i 16-tygodniowymi (60% vs 71–77%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy (13–18%) i zmęczenie (11–34%).

Badanie RCT rekrutujące chorych z zakażeniem GT2 HCV bez marskości wątroby wykazało, że schemat GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z terapią SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg. charakteryzuje się znamienne

statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia AE ogółem (48% vs 76%), a także AE związanych z przyjmowaną terapią (18% vs 50%), anemii (0% vs 35%), hiperurykემii (0% vs 7%), oraz podwyższonego stężenia bilirubiny (1% vs 15%). GLE/PIB 8 tyg. nie zwiększał ryzyka żadnego z ocenianych zdarzeń w porównaniu z SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono systematycznych opracowań wtórnych zawierających ocenę terapii GLE/PIB.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Maviret® (glekaprewir / pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Model ekonomiczny wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do sposobu finansowania programu lekowego. Uwzględnione w modelu stany zdrowotne oraz możliwe przejścia między stanami dobrze symulują naturalny przebieg HCV.

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 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 przeżycia.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej dla analizowanych subpopulacji wskazują, że stosowanie schematu GLE/PIB w porównaniu z terapiami:

- VEL/SOF, DCV+ASV i SR, pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i generuje mniejsze koszty (z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS);
- SPR i GZR/EBR, pozwala uzyskać większe efekty zdrowotne oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS);
- OBV/PTV/r + DSV i DCV+SOF, pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje mniejsze koszty (dla porównania z OBV/PTV/r + DSV bez uwzględnienia RSS, natomiast dla porównania z DCV+SOF z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS),
- OBV/PTV/r + DSV pozwala uzyskać mniejszy efekt zdrowotny oraz generuje większe koszty (z uwzględnieniem RSS).

Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne komparatory przedstawiono w rozdziale „5.2.1. Wyniki analizy podstawowej”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na budżet (ang. budget impact analysis, 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 Maviret (glekaprewir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71”.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–

2019. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT1-6 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Maviret w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 1-6 leczonych bezinterferonowo związany będzie z:

- prognozowanym wzrostem wydatków w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [REDACTED] PLN w roku 2018 oraz [REDACTED] PLN w roku 2019.
- prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Maviret w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [REDACTED] PLN w roku 2018 oraz [REDACTED] PLN w roku 2019.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę, że zapisy programu lekowego „*Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)*” nie wyklucza powtórnego włączenia do programu i tym samym umożliwiają włączenie do leczenia GLE/PIB pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych schematów opartych na DAA. W ChPL Maviret podkreślono, że produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. W związku z powyższym należy rozważyć przyjęcie w programie zapisu jednoznacznie wykluczającego możliwość zastosowania leku Maviret u chorych po niepowodzeniu NS3/4A i (lub) NS5A.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (SMC 2017, AWMSG 2017, NICE 2017). Wszystkie rekomendacje były pozytywne, jednakże warunkiem finansowania wnioskowanego produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza kliniczna:

W ramach analizy klinicznej nie przeanalizowano zgodności wyników badań eksperymentalnych z efektywnością praktyczną.

Nie oceniano wiarygodności zewnętrznej wyników badań.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- ENDURANCE-1** Zeuzem S. ENDURANCE-1: A Phase 3 Evaluation of the Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with Glecaprevir/Pibrentasvir (formerly ABT-493/ABT-530) in HCV Genotype 1 Infected Patients with or without HIV-1 Co-infection and without Cirrhosis. *AASLD*; 2016.
- Zeuzem S. (2016) ENDURANCE-1 Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1 without cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=129>.
- Forns X. (2017) EXPEDITION-I Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1, 2, 4, 5 or 6 with compensated cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=152>.
- EXPEDITION-1** Fornas X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, i in. (2017) Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*.
- Forns X. EXPEDITION-I: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis. *EASL*; 2017.
- EXPEDITION-2** Rockstroh JK. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: The EXPEDITION-2 Study. *EASL*; 2017.
- Rockstroh. (2017) EXPEDITION-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV co-infection. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=147>.
- EXPEDITION-4** Gane E. EXPEDITION-4: EFFICACY AND SAFETY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (ABT-493/ABT-530) IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 - 6 INFECTION. *AASLD*; 2016.
- Gane E. (2016) EXPEDITION-IV Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with renal impairment. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=132>.
- CCO Capsule Summary. EXPEDITION-4: High SVR12 Rates After 12 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients With Genotype 1-6 HCV Infection and End-Stage Renal Disease. *AASLD*; 2016.
- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM, Nelson DR, Collins C, Lei Y, Kosloski M, Mensa FJ., Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment., *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1448-1455. doi: 10.1056/NEJMoa1704053.
- CCO Capsule Summary. MAGELLAN-2: 12-Week Glecaprevir/Pibrentasvir Highly Effective in Noncirrhotic Liver and Renal Transplantation Recipients Infected With Genotype 1-6 HCV. *AASLD*; 2017.
- MAGELLAN-2** Reau N. (2017) MAGELLAN-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in liver or kidney transplanted patients. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=153>.
- Reau N. MAGELLAN-2: SAFETY AND EFFICACY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR IN LIVER OR RENAL TRANSPLANT ADULTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1-6 INFECTION. *EASL*; 2017.
- CERTAIN-1** Chayama K. CERTAIN-1: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *EASL*; 2017.
- Chayama K. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis (CERTAIN-I, CERTAIN-II). *EASL*; 2017.
- Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, Naganuma A, Watanabe T, Eguchi Y, Yoshiji H, Seike M, Takei Y, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch DL, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Kumada H., Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis., *J Gastroenterol*. 2017 Sep 25. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5.
- CERTAIN-2** Chayama K. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients With Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis (CERTAIN-I, CERTAIN-II). *EASL*; 2017.
- SURVEYOR-1** Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, i in. (2017) Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J. Hepatol*.
- Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, Wyles DL, Hassanein T, Aguilar H, Maliakkal B, Liu R, Lin C-W, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. (2016) High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 151(4):651-659.e1.
- Gane EJ. High Efficacy and Favourable Safety of ABT-493 + ABT-530 Co-Administration for 12 Weeks in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis (SURVEYOR-I). *EASL*; 2016; *Przeegląd Epidemiologiczny*,.
- Poordad F. (2016) SURVEYOR-I Study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotype 1, 4, 5, 6 – Phase II. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=107>.

NCT02243280. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243280>.

Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, i in. (2017) Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J. Hepato*

Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, Wyles DL, Hassanein T, Aguilar H, Maliakkal B, Liu R, Lin C-W, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. (2016) High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 151(4):651–659.e1

Poordad F. (2016) SURVEYOR-II study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotypes 2 or 3 – Phase II. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=109>.

Gane E. (2016) SURVEYOR-II study – Part 2 in cirrhosis: Glecaprevir + Pibrentasvir in genotypes 1 or 3. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=145>.

Wyles D. (2016) SURVEYOR-II study – Part 3: glecaprevir/pibrentasvir ± RBV in genotype 3 with treatment experience and/or cirrhosis. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=140>.

Hassanein. (2016) SURVEYOR-II Study - Part 4: glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in genotype 2, 4, 5 or 6. Dostęp: <http://www.hcv-trials.com/showStudy.asp?Study=141>.

Hassanein T. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir [ABT493+ABT530] Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration. *AASLD*; 2016.

Wyles D. SURVEYOR-II, PART 3: EFFICACY AND SAFETY OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (ABT-493/ABT-530) IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 3 INFECTION WITH PRIOR TREATMENT EXPERIENCE AND/OR CIRRHOSIS. *AASLD*; 2016.

Muir A. HIGH SVR RATES WITH ABT-493 + ABT-530 CO-ADMINISTERED FOR 8 WEEKS IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 3 INFECTION. *EASL*; 2016.

SURVEYOR-2

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AASLD/IDSA 2017	HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C; Updated: September 21, 2017, na: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/ .
DVA 2017	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services; Updated: October 18, 2017, na: https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2017-10-18.pdf .
EASL 2016	EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2016, na: http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf .
GESA 2017	Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (August 2017), na: http://cart.gesa.org.au/membes/files/Resources/ .
PGE 2017	Halota W., Flisiak R., Juszczak J., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Tomaszewicz K., Polish Group of Experts for HCV: Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017, <i>Clin Exp HEPATOL</i> 2017; 3, 2: 47–55.
WHO 2016	Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, Updated version: April 2016, na: http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/ .
SMC 2017	The Scottish Medicines Consortium (SMC), glecaprevir 100mg, pibrentasvir 40mg film-coated tablet (Maviret®) SMC No 1278/17, 2017
AWMSG 2017	Final Appraisal Recommendation, No: 1917, Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) 100 mg/40 mg film-coated tablets, 2017
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination – Glecaprevir–pibrentasvir for treating chronic hepatitis C, November 2017
Inne	
ChPL Maviret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Maviret
EMA 2017	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Maviret, EMA/449689/2017, 2017

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, ██████████, Kraków, sierpień 2017.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, ██████████, Kraków, wrzesień 2017.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, ██████████, Kraków, wrzesień 2017.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, ██████████, Kraków, wrzesień 2017.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Maviret stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, ██████████, Kraków, wrzesień 2017
- Załącznik 6. Strategie wyszukiwania Agencji
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”